

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-522485

(P2002-522485A)

(43) 公表日 平成14年7月23日 (2002.7.23)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 6 1 K	31/40	A 6 1 K 31/40	4 C 0 5 4
	31/192	31/192	4 C 0 6 3
	31/4353	31/4353	4 C 0 6 9
	31/436	31/436	4 C 0 7 2
	31/444	31/444	4 C 0 8 4
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 146 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願2000-564612(P2000-564612)	(71)出願人	シービーアイ エヌアイエル ホールディングス、 インコーポレイテッド アメリカ合衆国 デラウェア 19899 ウィルミントン デラウェア アヴェニュー 222
(86) (22)出願日	平成11年8月12日(1999.8.12)	(72)発明者	ロス ドウグラス ティ. アメリカ合衆国 ペンシルバニア 19454 ノース ウェイルス サウス メイン ストリート 316
(85)翻訳文提出日	平成13年2月14日(2001.2.14)	(74)代理人	弁理士 専 経夫 (外3名)
(86)国際出願番号	P C T / U S 9 9 / 1 8 2 4 2		
(87)国際公開番号	W O 0 0 / 0 9 1 0 9		
(87)国際公開日	平成12年2月24日(2000.2.24)		
(31)優先権主張番号	0 9 / 1 3 4 , 4 1 7		
(32)優先日	平成10年8月14日(1998.8.14)		
(33)優先権主張国	米国 (U S)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 視覚および記憶の疾患のためのピペコリン酸誘導体

(57) 【要約】

【課題】 視覚および記憶の疾患のためのピペコリン酸誘導体を提供する。

【解決手段】 本発明は、FKBP型 (FKBP-12) イムノフィリンについての親和性を有するピペコリン酸誘導体を使用して、視覚疾患を治療する、視覚を改善する、記憶障害を治療する、または記憶能力を増大するための医薬組成物および方法に関する。該化合物は免疫抑制性または非免疫抑制性であることができ、例えば、ラバマイシン、FK-506、Rap-Pa, way-124, 666、SLB-506、GPI-1046、GPI-1044、GPI-1102、GPI-1116またはGPI-1206である。

A



B



C



【特許請求の範囲】

【請求項1】 動物に有効量のピペコリン酸誘導体を投与することからなる、該動物において、視覚疾患を治療する、視覚を改善する、記憶障害を治療する、または記憶能力を増大するための方法。

【請求項2】 前記ピペコリン酸誘導体は、FKBP型イムノフィリンについての親和性を有する、請求項1記載の方法。

【請求項3】 前記FKBP型イムノフィリンはFKBP-12である、請求項2記載の方法。

【請求項4】 前記ピペコリン酸誘導体は免疫抑制性または非免疫抑制性である、請求項1記載の方法。

【請求項5】 前記視覚疾患は、視覚障害、眼窩疾患、涙器の疾患、眼瞼の疾患、結膜の疾患、角膜の疾患、白内障、眼球血管膜の疾患、網膜の疾患、視神経または視覚路の疾患、遊離ラジカル誘発眼球疾患および疾病、免疫介在性眼球疾患および疾病、眼の傷害、および眼の疾患、眼の疾病、または眼の傷害の症状および合併症からなる群より選択される、請求項1記載の方法。

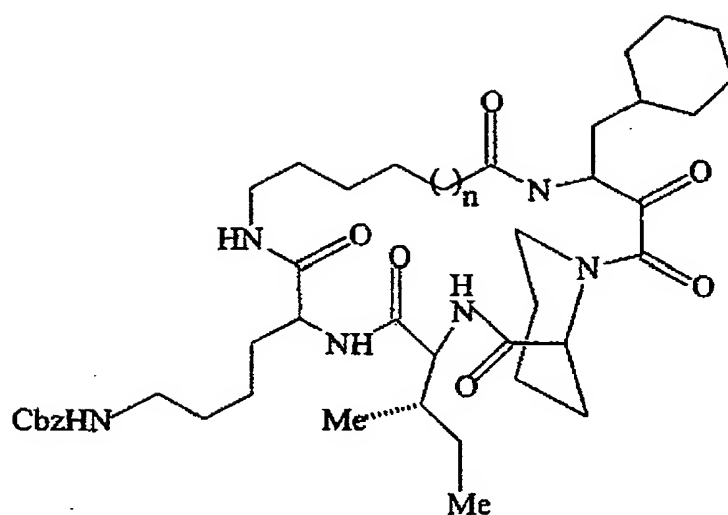
【請求項6】 前記ピペコリン酸誘導体はWay-124, 666である、請求項1記載の方法。

【請求項7】 前記ピペコリン酸誘導体はラパマイシンである、請求項1記載の方法。

【請求項8】 前記ピペコリン酸誘導体はRap-Paである、請求項1記載の方法。

【請求項9】 前記ピペコリン酸誘導体はSLB-506である、請求項1記載の方法。

【請求項10】 前記ピペコリン酸誘導体は、
【化1】



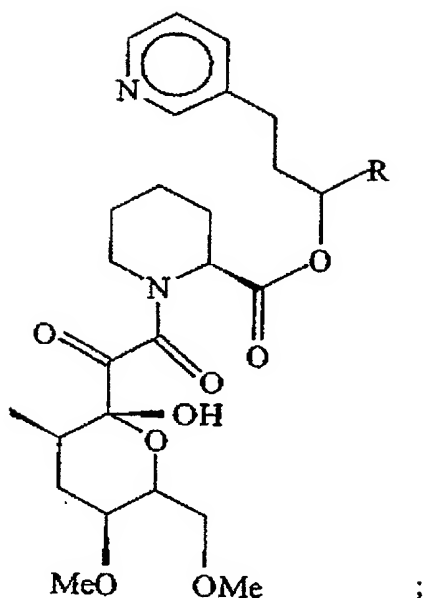
[式中、nは1；2；または3を表す；]

4-（4-メトキシフェニル）ブチル（2S）-1-[2-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）アセチル] ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート；
4-（4-メトキシフェニル）ブチル（2S）-1-[2-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）アクリロイル] ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート；

4-（4-メトキシフェニル）ブチル（2S）-1-[2-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）プロパノイル] ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート；

4-（4-メトキシフェニル）ブチル（2S）-1-[2-オキソ-2-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）アセチル] ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート；

【化2】



3-シクロヘキシルプロピル (2 S) - 1 - (3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル) ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート ;

3-フェニルプロピル (2 S) - 1 - (3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル) ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート ;

3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) プロピル (2 S) - 1 - (3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル) ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート ;

(1 R) - 2, 2-ジメチル-1-フェネチル-3-ブテニル (2 S) - 1 - (3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル) ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート ;

(1 R) - 1, 3-ジフェニルプロピル (2 S) - 1 - (3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル) ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート ;

(1 R) - 1-シクロヘキシル-3-フェニルプロピル (2 S) - 1 - (3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル) ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート ;

(1 S) - 1, 3-ジフェニルプロピル (2 S) - 1 - (3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル) ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート ;

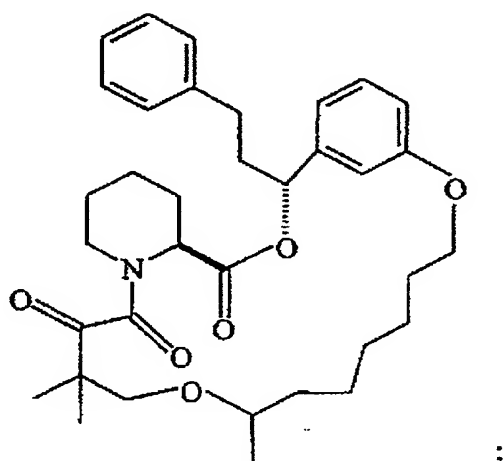
(1 S) - 1-シクロヘキシル-3-フェニルプロピル (2 S) - 1 - (3, 3

ージメチルー2-オキソペンタノイル) ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート;

(22a S) -15, 15-ジメチルパーヒドロピリド [2, 1-c] [1, 9, 4] ジオキサザシクロノナデシン-1, 12, 16, 17-テトラオン;

(24a S) -17, 17-ジメチルパーヒドロピリド [2, 1-c] [1, 9, 4] ジオキサザシクロヘニコシン-1, 14, 18, 19-テトラオン;

【化3】



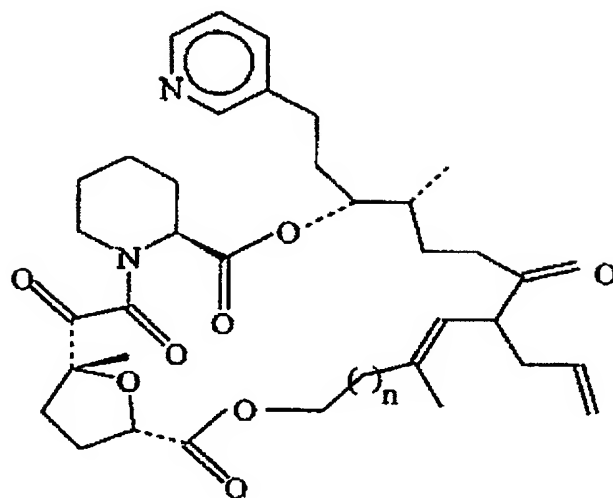
(3R, 4R, 23a S) -8-アリル-4, 10-ジメチルー3-[2-(3-ピリジル) エチル] -1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 23a-オクタデカヒドロ-14H-ピリド [2, 1-c] [1, 10, 4] ジオキサザシクロイコシン-1, 7, 14, 17, 18-ペンタオン;

(3R, 4R, 24a S) -8-アリル-4, 10-ジメチルー3-[2-(3-ピリジル) エチル] -1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 24a-イコサヒドロピリド [2, 1-c] [1, 11, 4] ジオキサザシクロヘニコシン-1, 7, 14, 18, 19-ペンタオン;

(3R, 4R, 25a S) -8-アリル-4, 10-ジメチルー3-[2-(3-ピリジル) エチル] -1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 25a-イコサヒドロ-

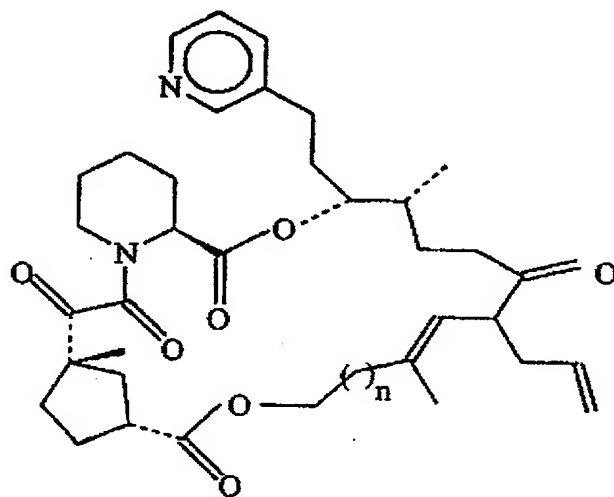
14H-ピリド [2, 1-c] [1, 12, 4] ジオキサザシクロドコシン-1, 7, 14, 19, 20-ペンタオン;

【化4】



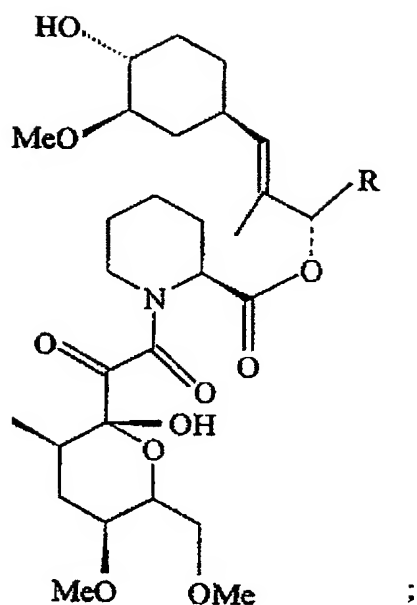
[式中、nは1；2；または3を表す；]

【化5】



[式中、nは1；2；または3を表す；]

【化6】

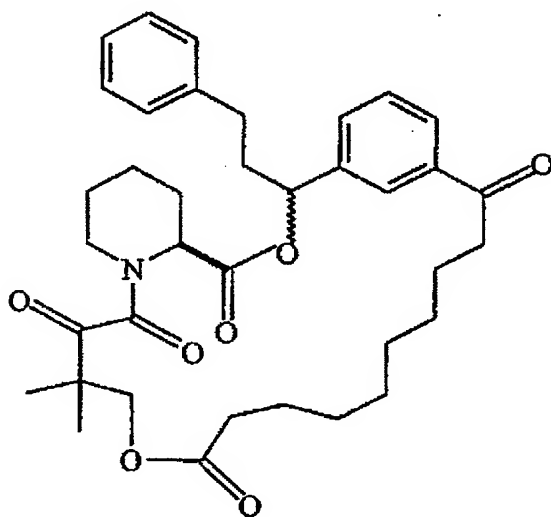


(1 R) - 1 - (3 - ベンゾイルフェニル) - 3 - フェニルプロピル (1 R) - 2 - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート ;

(1 R) - 1 - [3 - (ジアリルカルバモイル) フェニル] - 3 - フェニルプロピル ;

(1 R) - 2 - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート ;

【化7】



エチル 1- (2-オキソ-3-フェニルプロパノイル) -2-ピペリジンカルボキシレート;

エチル 1-ピルボイル-2-ピペリジンカルボキシレート;

エチル 1- (2-オキソブタノイル) -2-ピペリジンカルボキシレート;

エチル 1- (3-メチル-2-オキソブタノイル) -2-ピペリジンカルボキシレート;

エチル 1- (4-メチル-2-オキソペンタノイル) -2-ピペリジンカルボキシレート;

エチル 1- (3, 3-ジメチル-2-オキソブタノイル) -2-ピペリジンカルボキシレート;

エチル 1- (3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル) -2-ピペリジンカルボキシレート;

4- [2- (エチルオキシカルボニル) ピペリジノ] -2, 2-ジメチル-3, 4-ジオキソブチルアセテート;

エチル 1- [2- (2-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-2-ピラニル) -2-オキソアセチル] -2-ピペリジンカルボキシレート;

エチル 1- [2- (2-メトキシテトラヒドロ-2H-2-ピラニル) -2-オキソアセチル] -2-ピペリジンカルボキシレート;

エチル 1- [2- (1-ヒドロキシシクロヘキシル) -2-オキソアセチル] -2-ピペリジンカルボキシレート;

エチル 1- [2- (1-メトキシシクロヘキシル) -2-オキソアセチル] -2-ピペリジンカルボキシレート;

エチル 1- (2-シクロヘキシル-2-オキソアセチル) -2-ピペリジンカルボキシレート;

エチル 1- (2-オキソ-2-ピペリジノアセチル) -2-ピペリジンカルボキシレート;

エチル 1- [2- (3, 4-ジヒドロ-2H-6-ピラニル) -2-オキソアセチル] -2-ピペリジンカルボキシレート;

エチル 1- (2-オキソ-2-フェニルアセチル) -2-ピペリジンカルボキシ

レート；

エチル1-(4-メチル-2-オキソ-1-チオキソペンチル)-2-ピペリジンカルボキシレート；

3-フェニルプロピル1-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート；

(1R)-1-フェニル-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)プロピル1-(3,3-ジメチルブタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート；

(1R)-1,3-ジフェニルプロピル1-(ベンジルスルホニル)-2-ピペリジンカルボキシレート；

3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)プロピル1-(ベンジルスルホニル)-2-ピペリジンカルボキシレート；

1-(2-[(2R,3R,6S)-6-[(2S,3E,5E,7E,9S,11R)-2,13-ジメトキシ-3,9,11-トリメチル-12-オキソ-3,5,7-トリデカトリエニル]-2-ヒドロキシ-3-メチルテトラヒドロ-2H-2-ピラニル]-2-オキソアセチル)-2-ピペリジンカルボン酸；
メチル1-(2-[(2R,3R,6S)-6-[(2S,3E,5E,7E,9S,11R)-2,13-ジメトキシ-3,9,11-トリメチル-12-オキソ-3,5,7-トリデカトリエニル]-2-ヒドロキシ-3-メチルテトラヒドロ-2H-2-ピラニル]-2-オキソアセチル)-2-ピペリジンカルボキシレート；

イソプロピル1-(2-[(2R,3R,6S)-6-[(2S,3E,5E,7E,9S,11R)-2,13-ジメトキシ-3,9,11-トリメチル-12-オキソ-3,5,7-トリデカトリエニル]-2-ヒドロキシ-3-メチルテトラヒドロ-2H-2-ピラニル]-2-オキソアセチル)-2-ピペリジンカルボキシレート；

ベンジル1-(2-[(2R,3R,6S)-6-[(2S,3E,5E,7E,9S,11R)-2,13-ジメトキシ-3,9,11-トリメチル-12-オキソ-3,5,7-トリデカトリエニル]-2-ヒドロキシ-3-メチルテトラヒドロ-2H-2-ピラニル]-2-オキソアセチル)-2-ピペリジンカル

ボキシレート；

1-フェニルエチル1-(2-[(2R, 3R, 6S)-6-[(2S, 3E, 5E, 7E, 9S, 11R)-2, 13-ジメトキシ-3, 9, 11-トリメチル-12-オキソ-3, 5, 7-トリデカトリエニル]-2-ヒドロキシ-3-メチルテトラヒドロ-2H-2-ピラニル]-2-オキソアセチル)-2-ピペリジンカルボキシレート；

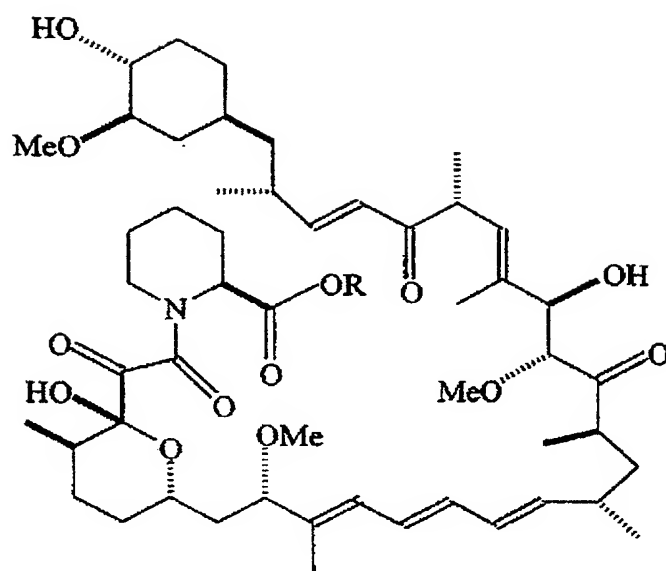
(Z)-3-フェニル-2-プロペニル1-(2-[(2R, 3R, 6S)-6-[(2S, 3E, 5E, 7E, 9S, 11R)-2, 13-ジメトキシ-3, 9, 11-トリメチル-12-オキソ-3, 5, 7-トリデカトリエニル]-2-ヒドロキシ-3-メチルテトラヒドロ-2H-2-ピラニル]-2-オキソアセチル)-2-ピペリジンカルボキシレート；

3-(3, 4-ジメトキシフェニル)プロピル1-(2-[(2R, 3R, 6S)-6-[(2S, 3E, 5E, 7E, 9S, 11R)-2, 13-ジメトキシ-3, 9, 11-トリメチル-12-オキソ-3, 5, 7-トリデカトリエニル]-2-ヒドロキシ-3-メチルテトラヒドロ-2H-2-ピラニル]-2-オキソアセチル)-2-ピペリジンカルボキシレート；

N2-ベンジル-1-(2-[(2R, 3R, 6S)-6-[(2S, 3E, 5E, 7E, 9S, 11R)-2, 13-ジメトキシ-3, 9, 11-トリメチル-12-オキソ-3, 5, 7-トリデカトリエニル]-2-ヒドロキシ-3-メチルテトラヒドロ-2H-2-ピラニル]-2-オキソアセチル)-2-ピペリジンカルボキシレート；

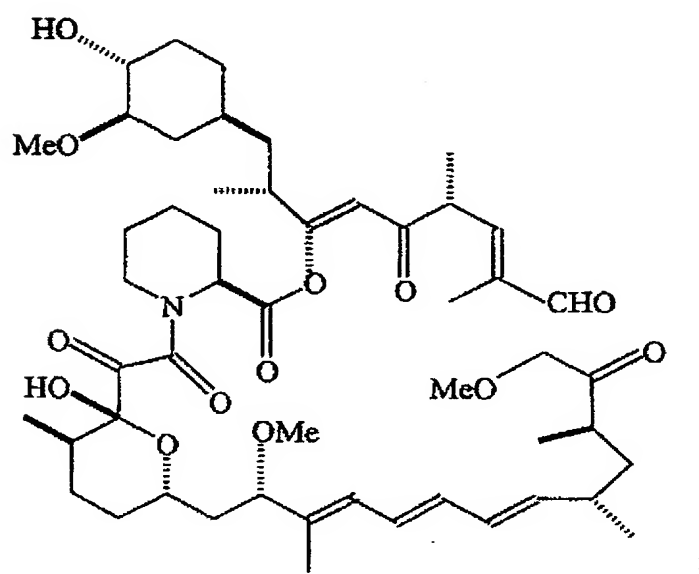
N2-(3-フェニルプロピル)-1-(2-[(2R, 3R, 6S)-6-[(2S, 3E, 5E, 7E, 9S, 11R)-2, 13-ジメトキシ-3, 9, 11-トリメチル-12-オキソ-3, 5, 7-トリデカトリエニル]-2-ヒドロキシ-3-メチルテトラヒドロ-2H-2-ピラニル]-2-オキソアセチル)-2-ピペリジンカルボキシレート；

【化8】

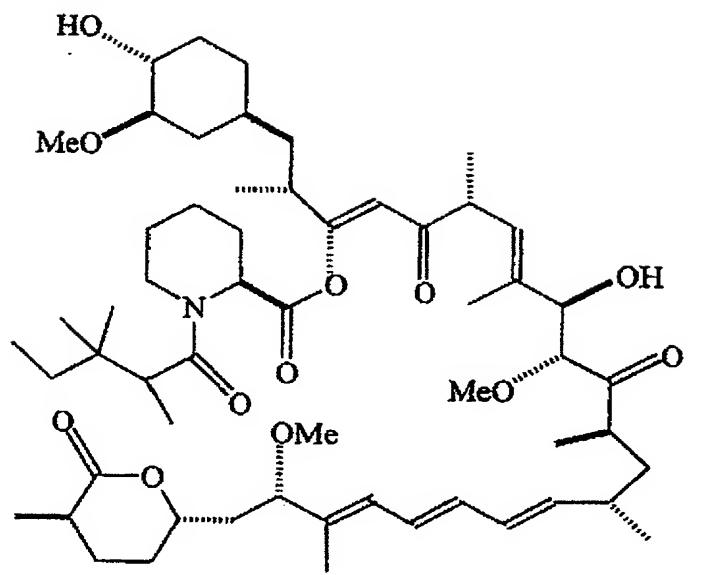


[式中、Rはメチル基 (Me) ; またはベンジル基 (Bn) を表す ;]

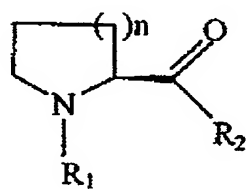
【化9】



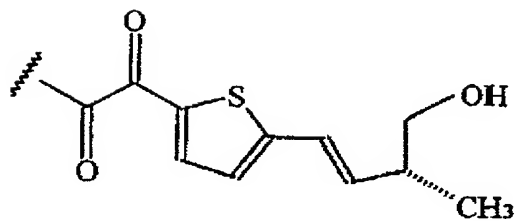
【化10】



【化11】

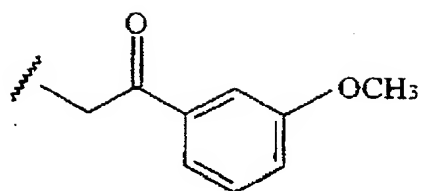
[式中、 $n = 2$ 、 $R_1 =$

【化12】



または

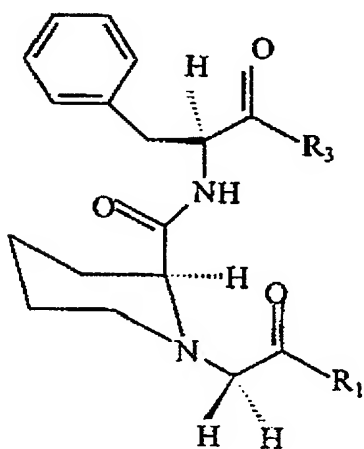
【化13】



そして

$R_2 = \text{Phe-o-第三ブチル基};$

【化14】



〔式中、

$R_1 = m\text{-OCH}_3\text{Ph}$ 、 $R_3 = \text{Val-o-第三ブチル基};$

$R_1 = m\text{-OCH}_3\text{Ph}$ 、 $R_3 = \text{Leu-o-第三ブチル基};$

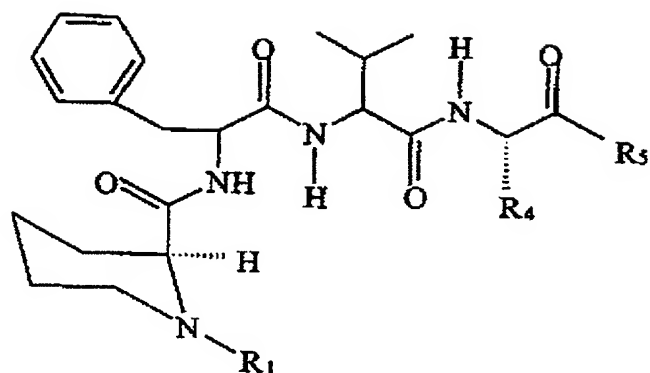
$R_1 = m\text{-OCH}_3\text{Ph}$ 、 $R_3 = \text{Ileu-o-第三ブチル基};$

$R_1 = m\text{-OCH}_3\text{Ph}$ 、 $R_3 = \text{ヘキサヒドロ-Phe-o-第三ブチル基};$

$R_1 = m\text{-OCH}_3\text{Ph}$ 、 $R_3 = \text{アリルアラニン-o-第三ブチル基};$

$R_1 = \text{B-ナフチル基}$ 、 $R_3 = \text{Val-o-第三ブチル基};$]

【化15】

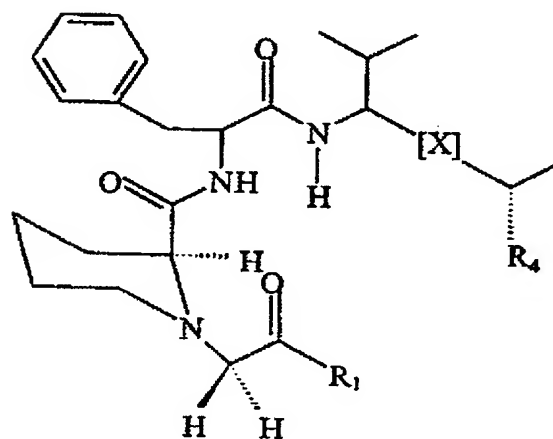


[式中、

$R_1 = \text{CH}_2(\text{CO})-m-\text{OCH}_3\text{Ph}$ 、 $R_4 = \text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $R_5 = \text{OCH}_3$ ；また
は

$R_1 = \text{CH}_2(\text{CO})-\text{B}-\text{ナフチル基}$ 、 $R_4 = \text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $R_5 = \text{OCH}_3$ ；]

【化16】



[式中、

$R_1 = m-\text{OCH}_3\text{Ph}$ 、 $X = \text{トランス}-\text{CH}=\text{CH}$ 、 $R_4 = \text{H}$ 、 $Y = \text{OC(o)Ph}$ ；

$R_1 = \text{OCH}_3\text{Ph}$ 、 $X = \text{トランス}-\text{CH}=\text{CH}$ 、 $R_4 = \text{H}$ 、 $Y = \text{OC(o)CF}_3$ ；

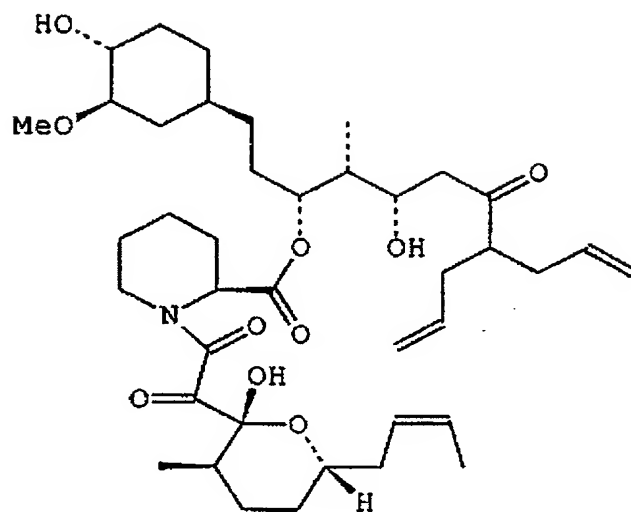
$R_1 = m-\text{OCH}_3\text{Ph}$ 、 $X = \text{トランス}-\text{CH}=\text{CHI}$ 、 $R_4 = -$ 、 $Y = -$ ；

$R_1 = m-\text{OCH}_3\text{Ph}$ 、 $X = \text{トランス}-\text{CH}=\text{CH}$ 、 $R_4 = \text{H}$ 、 $Y = \text{OCH}_2\text{CH}$

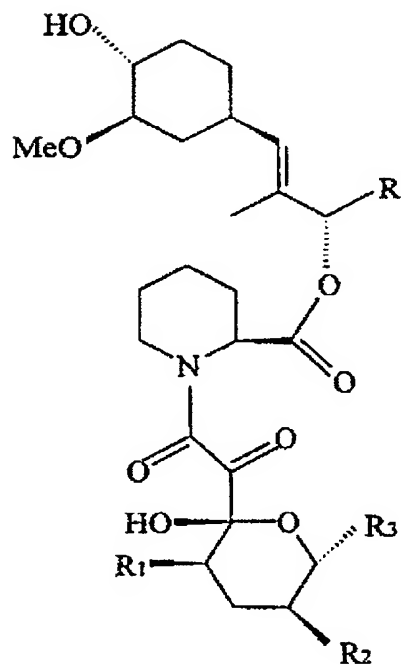
$=CH_2$;

$R_1 = m-OCH_3Ph$ 、 $X = C=O$ 、 $R_4 = H$ 、 $Y = Ph$;]

【化17】



【化18】



[式中、

$R_1 = H$ 、 $R_2 = OMe$ 、そして $R_3 = CH_2 OMe$;

$R_1 = H$ 、 $R_2 = H$ 、そして $R_3 = H$ ；

$R_1 = Me$ 、 $R_2 = H$ 、そして $R_3 = H$ ；]

(E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 2-プロペニル 1 - (3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル) - 2-ピペリジンカルボキシレート；

(E) - 3 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2-プロペニル 1 - (3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル) - 2-ピペリジンカルボキシレート；

(E) - 3-フェニル-2-プロペニル 1 - (3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル) - 2-ピペリジンカルボキシレート；

(E) - 3 - ((3 - (2, 5-ジメトキシ) - フェニルプロピル) フェニル) - 2-プロペニル 1 - (3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル) - 2-ピペリジンカルボキシレート；

4 - (4-メトキシフェニル) ブチル 1 - (2-オキソ-2-フェニルアセチル) - 2-ピペリジンカルボキシレート；

3-フェニルプロピル 1 - (2-オキソ-2-フェニルアセチル) - 2-ピペリジンカルボキシレート；

3 - (3-ピリジル) プロピル 1 - (2-オキソ-2-フェニルアセチル) - 2-ピペリジンカルボキシレート；

3 - (3-ピリジル) プロピル 1 - (3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル) - 2-ピペリジンカルボキシレート；

4-フェニル-1 - (3-フェニルプロピル) ブチル 1 - (3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル) - 2-ピペリジンカルボキシレート；

4 - (4-メトキシフェニル) ブチル 1 - (3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル) - 2-ピペリジンカルボキシレート；

1 - (4-メトキシフェネチル) - 4-フェニルブチル 1 - (3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル) - 2-ピペリジンカルボキシレート；

3 - (2, 5-ジメトキシフェニル) プロピル 1 - (3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル) - 2-ピペリジンカルボキシレート；

3 - (1, 3-ベンゾジオキサリ-5-イル) プロピル 1 - (3, 3-ジメチル

－2－オキソペンタノイル）－2－ピペリジンカルボキシレート；

1－フェネチル－3－フェニルプロピル1－（3，3－ジメチル－2－オキソペンタノイル）－2－ピペリジンカルボキシレート；

4－（4－メトキシフェニル）ブチル1－（2－シクロヘキシル－2－オキソアセチル）－2－ピペリジンカルボキシレート；

3－シクロヘキシルプロピル1－（2－シクロヘキシル－2－オキソアセチル）－2－ピペリジンカルボキシレート；

3－フェニルプロピル1－（2－シクロヘキシル－2－オキソアセチル）－2－ピペリジンカルボキシレート；

3－シクロヘキシルプロピル1－（3，3－ジメチル－2－オキソブタノイル）－2－ピペリジンカルボキシレート；

3－フェニルプロピル1－（3，3－ジメチル－2－オキソブタノイル）－2－ピペリジンカルボキシレート；

4－（4－メトキシフェニル）ブチル1－（3，3－ジメチル－2－オキソブタノイル）－2－ピペリジンカルボキシレート；および

4－フェニル－1－（3－フェニルプロピル）ブチル1－（3，3－ジメチル－2－オキソブタノイル）－2－ピペリジンカルボキシレート、並びに

それらの医薬的に許容可能な塩、エステルおよび溶媒和物

からなる群より選択される、請求項1記載の方法。

【請求項11】 （i）動物において、視覚疾患を治療する、視覚を改善する、記憶障害を治療する、または記憶能力を増大するための有効量のピペコリン酸誘導体と、

（ii）医薬的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物。

【請求項12】 前記ピペコリン酸誘導体は、FKBP型イムノフィリンについての親和性を有する、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項13】 前記FKBP型イムノフィリンはFKBP-12である、請求項12記載の医薬組成物。

【請求項14】 前記ピペコリン酸誘導体は免疫抑制性または非免疫抑制

性である、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項15】 前記視覚疾患は、視覚障害、眼窩疾患、涙器の疾患、眼瞼の疾患、結膜の疾患、角膜の疾患、白内障、眼球血管膜の疾患、網膜の疾患、視神経または視覚路の疾患、遊離ラジカル誘発眼球疾患および疾病、免疫介在性眼球疾患および疾病、眼の傷害、および眼の疾患、眼の疾病、または眼の傷害の症状および合併症からなる群より選択される、請求項11記載の方法。

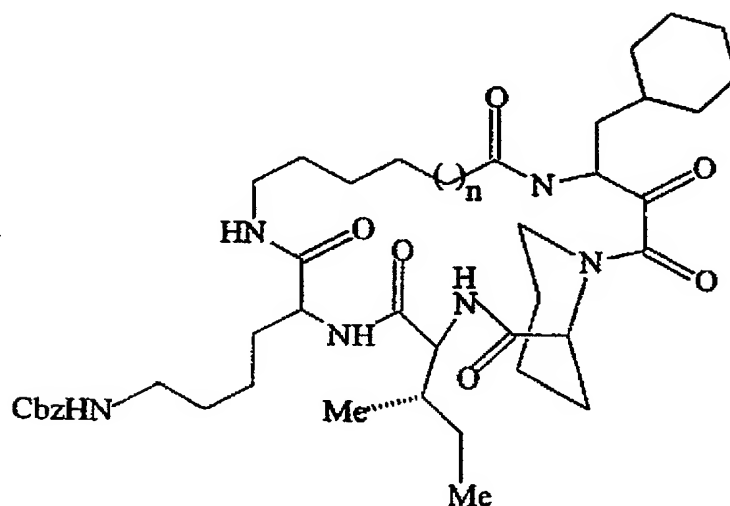
【請求項16】 前記ピペコリン酸誘導体はWay-124,666である、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項17】 前記ピペコリン酸誘導体はラパマイシンである、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項18】 前記ピペコリン酸誘導体はRap-Paである、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項19】 前記ピペコリン酸誘導体はSLB-506である、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項20】 前記ピペコリン酸誘導体は、
【化19】



[式中、nは1；2；または3を表す；]

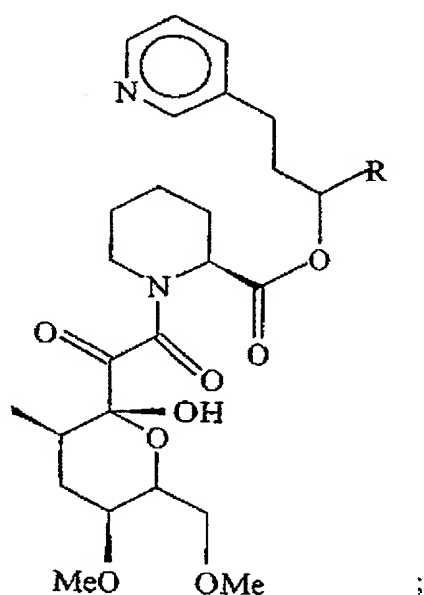
4-(4-メトキシフェニル)ブチル(2S)-1-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)アセチル]ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート；

4-(4-メトキシフェニル)ブチル(2S)-1-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)アクリロイル]ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート;

4-(4-メトキシフェニル)ブチル(2S)-1-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)プロパノイル]ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート;

4-(4-メトキシフェニル)ブチル(2S)-1-[2-オキソ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)アセチル]ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート;

【化20】



3-シクロヘキシルプロピル(2S)-1-(3,3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート;

3-フェニルプロピル(2S)-1-(3,3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート;

3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)プロピル(2S)-1-(3,3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート;

(1R)-2,2-ジメチル-1-フェネチル-3-ブテニル(2S)-1-(

3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル) ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート;

(1R) - 1, 3-ジフェニルプロピル (2S) - 1 - (3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル) ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート;

(1R) - 1-シクロヘキシル-3-フェニルプロピル (2S) - 1 - (3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル) ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート;

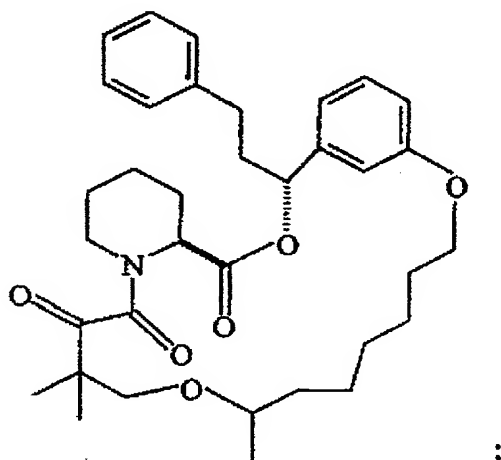
(1S) - 1, 3-ジフェニルプロピル (2S) - 1 - (3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル) ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート;

(1S) - 1-シクロヘキシル-3-フェニルプロピル (2S) - 1 - (3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル) ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート;

(22aS) - 15, 15-ジメチルパーヒドロピリド [2, 1-c] [1, 9, 4] ジオキサザシクロノナデシン-1, 12, 16, 17-テトラオン;

(24aS) - 17, 17-ジメチルパーヒドロピリド [2, 1-c] [1, 9, 4] ジオキサザシクロヘニコシン-1, 14, 18, 19-テトラオン;

【化21】



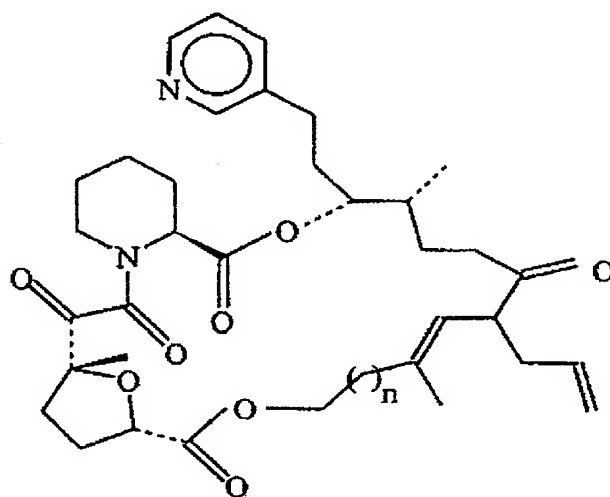
(3R, 4R, 23aS) - 8-アリル-4, 10-ジメチル-3- [2- (3-ピリジル) エチル] -1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 23a-オクタデカヒドロ-14H-

ピリド [2, 1-c] [1, 10, 4] ジオキサザシクロイコシン-1, 7, 14, 17, 18-ペンタオン;

(3R, 4R, 24a S) -8-アリル-4, 10-ジメチル-3-[2-(3-ピリジル) エチル] -1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 24a-イコサヒドロピリド [2, 1-c] [1, 11, 4] ジオキサザシクロヘニコシン-1, 7, 14, 18, 19-ペンタオン;

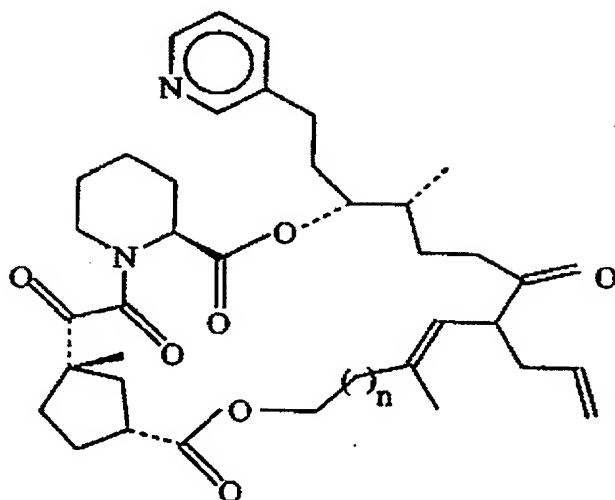
(3R, 4R, 25a S) -8-アリル-4, 10-ジメチル-3-[2-(3-ピリジル) エチル] -1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 25a-イコサヒドロ-14H-ピリド [2, 1-c] [1, 12, 4] ジオキサザシクロドコシン-1, 7, 14, 19, 20-ペンタオン;

【化22】



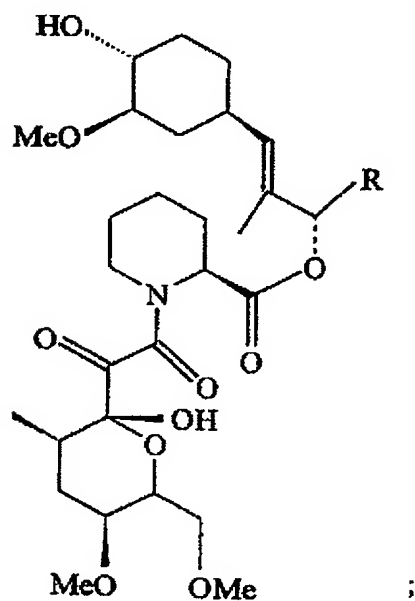
[式中、nは1; 2; または3を表す;]

【化23】



[式中、nは1；2；または3を表す；]

【化24】



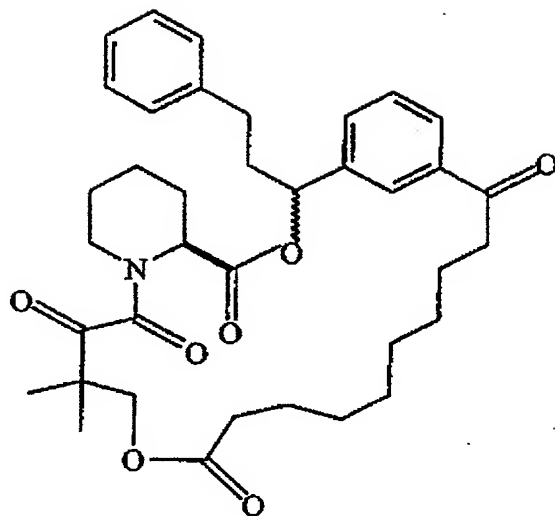
(1R) - 1 - (3-ベンゾイルフェニル) - 3-フェニルプロピル (1R) - 2 - (3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル) シクロヘキサン-1-カルボキシレート；

(1R) - 1 - [3-(ジアリルカルバモイル) フェニル] - 3-フェニルプロピル；

(1R) - 2 - (3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル) シクロヘキサン

－1－カルボキシレート；

【化25】



エチル1－（2－オキソ－3－フェニルプロパノイル）－2－ピペリジンカルボキシレート；

エチル1－ピルボイル－2－ピペリジンカルボキシレート；

エチル1－（2－オキソブタノイル）－2－ピペリジンカルボキシレート；

エチル1－（3－メチル－2－オキソブタノイル）－2－ピペリジンカルボキシレート；

エチル1－（4－メチル－2－オキソペンタノイル）－2－ピペリジンカルボキシレート；

エチル1－（3，3－ジメチル－2－オキソブタノイル）－2－ピペリジンカルボキシレート；

エチル1－（3，3－ジメチル－2－オキソペンタノイル）－2－ピペリジンカルボキシレート；

4－〔2－（エチルオキシカルボニル）ピペリジノ〕－2，2－ジメチル－3，4－ジオキソブチルアセテート；

エチル1－〔2－（2－ヒドロキシテトラヒドロ－2H－2－ピラニル）－2－オキソアセチル〕－2－ピペリジンカルボキシレート；

エチル1－〔2－（2－メトキシテトラヒドロ－2H－2－ピラニル）－2－オ

キソアセチル] - 2-ピペリジンカルボキシレート；

エチル1 - [2 - (1-ヒドロキシシクロヘキシル) - 2-オキソアセチル] - 2-ピペリジンカルボキシレート；

エチル1 - [2 - (1-メトキシシクロヘキシル) - 2-オキソアセチル] - 2-ピペリジンカルボキシレート；

エチル1 - (2-シクロヘキシル-2-オキソアセチル) - 2-ピペリジンカルボキシレート；

エチル1 - (2-オキソ-2-ピペリジノアセチル) - 2-ピペリジンカルボキシレート；

エチル1 - [2 - (3, 4-ジヒドロ-2H-6-ピラニル) - 2-オキソアセチル] - 2-ピペリジンカルボキシレート；

エチル1 - (2-オキソ-2-フェニルアセチル) - 2-ピペリジンカルボキシレート；

エチル1 - (4-メチル-2-オキソ-1-チオキソペンチル) - 2-ピペリジンカルボキシレート；

3-フェニルプロピル1 - (2-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルペンタノイル) - 2-ピペリジンカルボキシレート；

(1R) - 1-フェニル-3 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) プロピル1 - (3, 3-ジメチルブタノイル) - 2-ピペリジンカルボキシレート；

(1R) - 1, 3-ジフェニルプロピル1 - (ベンジルスルホニル) - 2-ピペリジンカルボキシレート；

3 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) プロピル1 - (ベンジルスルホニル) - 2-ピペリジンカルボキシレート；

1 - (2 - [(2R, 3R, 6S) - 6 - [(2S, 3E, 5E, 7E, 9S, 11R) - 2, 13-ジメトキシ-3, 9, 11-トリメチル-12-オキソ-3, 5, 7-トリデカトリエンル] - 2-ヒドロキシ-3-メチルテトラヒドロ-2H-2-ピラニル] - 2-オキソアセチル) - 2-ピペリジンカルボン酸；

メチル1 - (2 - [(2R, 3R, 6S) - 6 - [(2S, 3E, 5E, 7E, 9S, 11R) - 2, 13-ジメトキシ-3, 9, 11-トリメチル-12-オ

キゾー3, 5, 7-トリデカトリエニル] - 2-ヒドロキシ-3-メチルテトラ
ヒドロ-2H-2-ピラニル] - 2-オキソアセチル) - 2-ピペリジンカルボ
キシレート;

イソプロピル1-(2-[(2R, 3R, 6S) - 6-[(2S, 3E, 5E,
7E, 9S, 11R) - 2, 13-ジメトキシ-3, 9, 11-トリメチル-1
2-オキゾー3, 5, 7-トリデカトリエニル] - 2-ヒドロキシ-3-メチル
テトラヒドロ-2H-2-ピラニル] - 2-オキソアセチル) - 2-ピペリジン
カルボキシレート;

ベンジル1-(2-[(2R, 3R, 6S) - 6-[(2S, 3E, 5E, 7E,
9S, 11R) - 2, 13-ジメトキシ-3, 9, 11-トリメチル-12-
オキゾー3, 5, 7-トリデカトリエニル] - 2-ヒドロキシ-3-メチルテト
ラヒドロ-2H-2-ピラニル] - 2-オキソアセチル) - 2-ピペリジンカル
ボキシレート;

1-フェニルエチル1-(2-[(2R, 3R, 6S) - 6-[(2S, 3E,
5E, 7E, 9S, 11R) - 2, 13-ジメトキシ-3, 9, 11-トリメチ
ル-12-オキゾー3, 5, 7-トリデカトリエニル] - 2-ヒドロキシ-3-
メチルテトラヒドロ-2H-2-ピラニル] - 2-オキソアセチル) - 2-ピペ
リジンカルボキシレート;

(Z)-3-フェニル-2-プロペニル1-(2-[(2R, 3R, 6S) - 6
-[(2S, 3E, 5E, 7E, 9S, 11R) - 2, 13-ジメトキシ-3,
9, 11-トリメチル-12-オキゾー3, 5, 7-トリデカトリエニル] - 2
-ヒドロキシ-3-メチルテトラヒドロ-2H-2-ピラニル] - 2-オキソア
セチル) - 2-ピペリジンカルボキシレート;

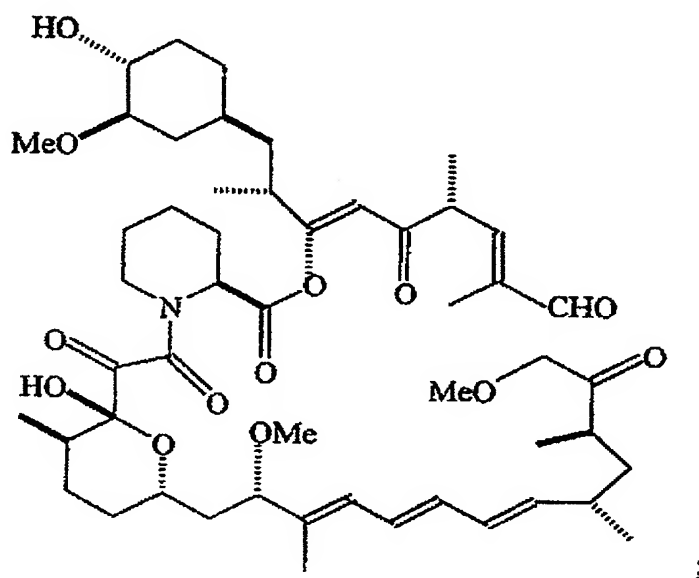
3-(3, 4-ジメトキシフェニル)プロピル1-(2-[(2R, 3R, 6S
) - 6-[(2S, 3E, 5E, 7E, 9S, 11R) - 2, 13-ジメトキシ
-3, 9, 11-トリメチル-12-オキゾー3, 5, 7-トリデカトリエニル
] - 2-ヒドロキシ-3-メチルテトラヒドロ-2H-2-ピラニル] - 2-オ
キソアセチル) - 2-ピペリジンカルボキシレート;

N2-ベンジル-1-(2-[(2R, 3R, 6S) - 6-[(2S, 3E, 5

E, 7 E, 9 S, 11 R) - 2, 13-ジメトキシ-3, 9, 11-トリメチル-12-オキソ-3, 5, 7-トリデカトリエニル] - 2-ヒドロキシ-3-メチルテトラヒドロ-2H-2-ピラニル] - 2-オキソアセチル) - 2-ピペリジンカルボキシレート;

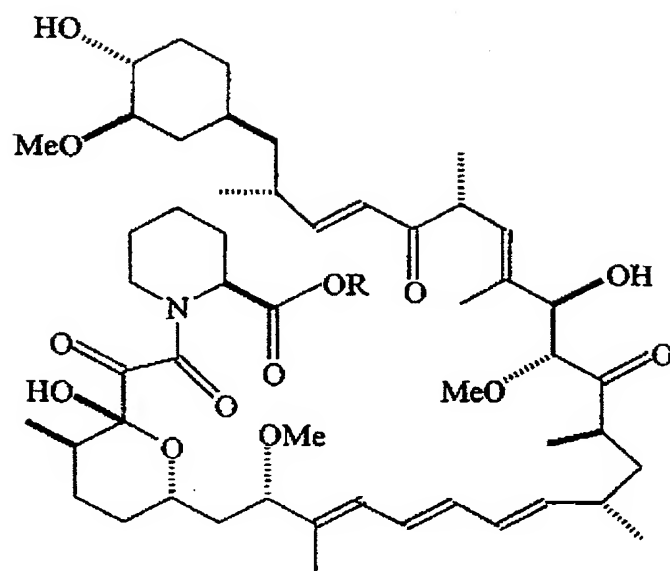
N2-(3-フェニルプロピル)-1-(2-[(2R, 3R, 6S)-6-[(2S, 3E, 5E, 7E, 9S, 11R)-2, 13-ジメトキシ-3, 9, 11-トリメチル-12-オキソ-3, 5, 7-トリデカトリエニル] - 2-ヒドロキシ-3-メチルテトラヒドロ-2H-2-ピラニル] - 2-オキソアセチル) - 2-ピペリジンカルボキシレート;

【化26】

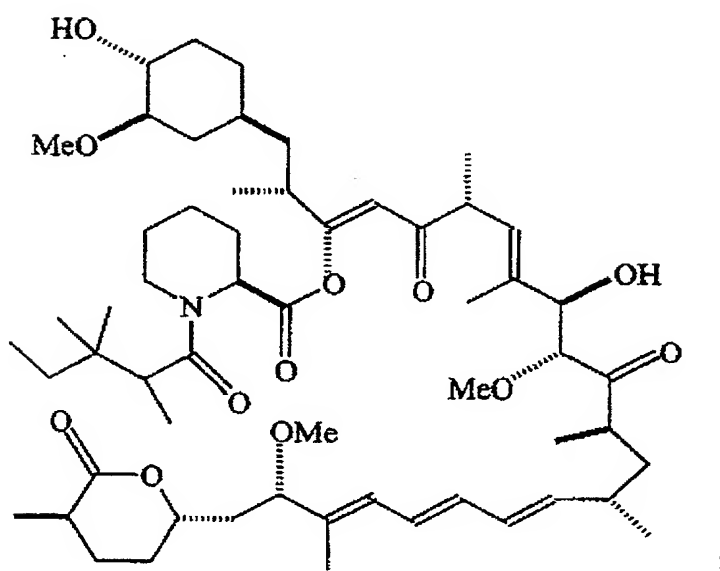


[式中、Rはメチル基(Me) ; またはベンジル基(Bn)を表す ;]

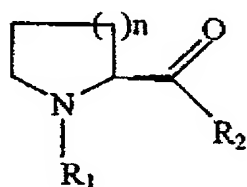
【化27】



【化28】



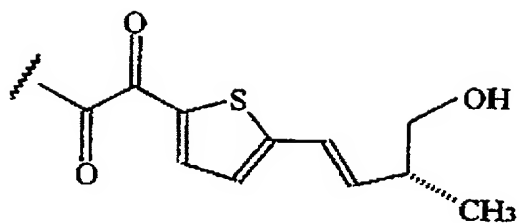
【化29】



[式中、 $n = 2$ 、

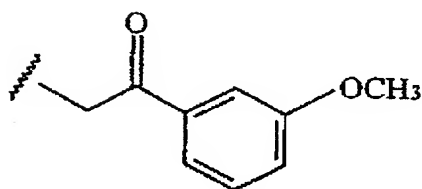
$R_1 =$

【化30】



または

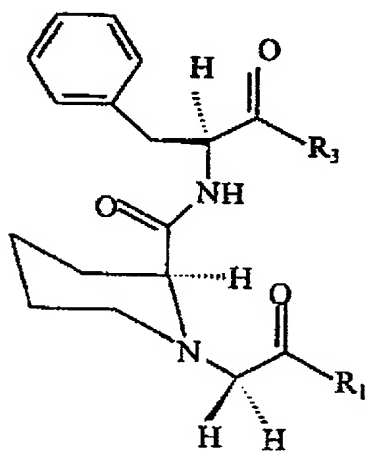
【化31】



そして

$R_2 = \text{Phe-o-第三ブチル基} ;]$

【化32】



[式中、

$R_1 = m\text{-OCH}_3\text{Ph}$ 、 $R_3 = \text{Val-o-第三ブチル基} ;$

$R_1 = m\text{-OCH}_3\text{Ph}$ 、 $R_3 = \text{Leu-o-}$ 第三ブチル基；

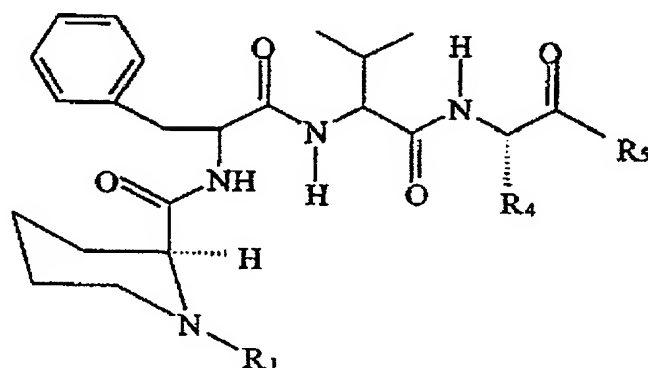
$R_1 = m\text{-OCH}_3\text{Ph}$ 、 $R_3 = \text{Ileu-o-}$ 第三ブチル基；

$R_1 = m\text{-OCH}_3\text{Ph}$ 、 $R_3 = \text{ヘキサヒドロ-Phe-o-}$ 第三ブチル基；

$R_1 = m\text{-OCH}_3\text{Ph}$ 、 $R_3 = \text{アリルアラニン-o-}$ 第三ブチル基；

$R_1 = \text{B-ナフチル基}$ 、 $R_3 = \text{Val-o-}$ 第三ブチル基；]

【化33】



【式中、

$R_1 = \text{CH}_2(\text{CO})-m\text{-OCH}_3\text{Ph}$ 、 $R_4 = \text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $R_5 = \text{OCH}_3$ ；また
は

$R_1 = \text{CH}_2(\text{CO})-\text{B-ナフチル基}$ 、 $R_4 = \text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $R_5 = \text{OCH}_3$ ；]

【式中、

$R_1 = m\text{-OCH}_3\text{Ph}$ 、 $X = \text{トランス-CH=CH}$ 、 $R_4 = \text{H}$ 、 $Y = \text{OC(o)Ph}$ ；

$R_1 = \text{OCH}_3\text{Ph}$ 、 $X = \text{トランス-CH=CH}$ 、 $R_4 = \text{H}$ 、 $Y = \text{OC(o)CF}_3$ ；

$R_1 = m\text{-OCH}_3\text{Ph}$ 、 $X = \text{トランス-CH=CHI}$ 、 $R_4 = \text{—}$ 、 $Y = \text{—}$ ；

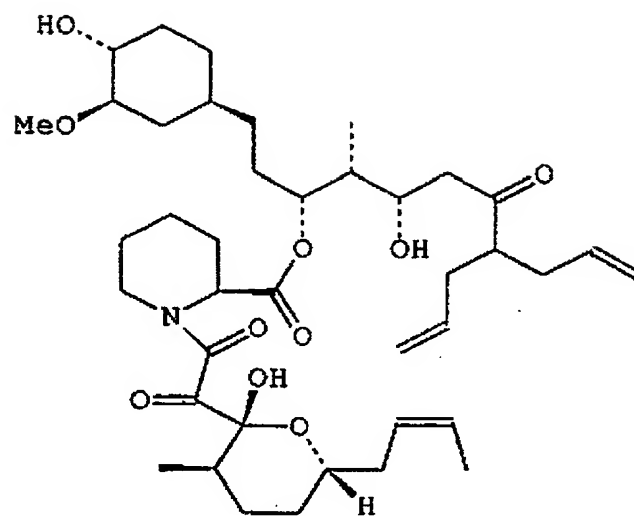
$R_1 = m\text{-OCH}_3\text{Ph}$ 、 $X = \text{トランス-CH=CH}$ 、 $R_4 = \text{H}$ 、 $Y = \text{OCH}_2\text{CH=CH}_2$ ；

$R_1 = m\text{-OCH}_3\text{Ph}$ 、 $X = \text{C=O}$ 、 $R_4 = \text{H}$]

【化34】

(30)

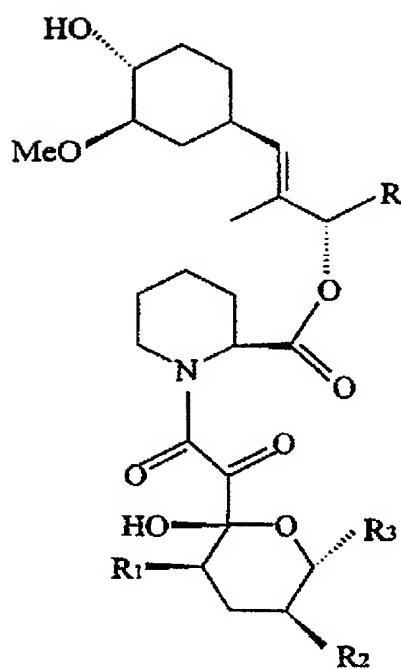
特表2002-522485



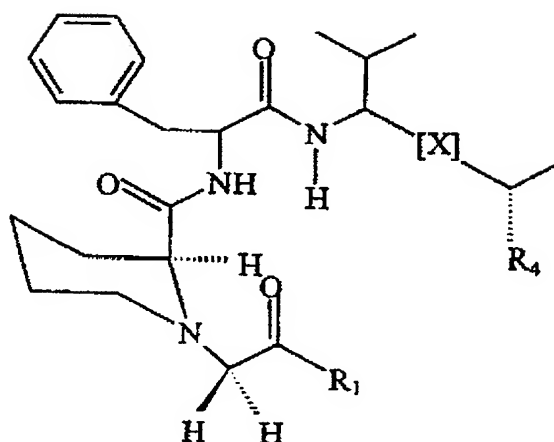
;

[Y = Ph ;]

【化35】



【化36】



[式中、

$R_1 = H$ 、 $R_2 = OMe$ 、そして $R_3 = CH_2 OMe$ ；

$R_1 = H$ 、 $R_2 = H$ 、そして $R_3 = H$ ；

$R_1 = Me$ 、 $R_2 = H$ 、そして $R_3 = H$ ；]

(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-プロペニル1-(3,3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート；

(E)-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロペニル1-(3,3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート；

(E)-3-フェニル-2-プロペニル1-(3,3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート；

(E)-3-((3-(2,5-ジメトキシ)-フェニルプロピル)フェニル)-2-プロペニル1-(3,3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート；

4-(4-メトキシフェニル)ブチル1-(2-オキソ-2-フェニルアセチル)-2-ピペリジンカルボキシレート；

3-フェニルプロピル1-(2-オキソ-2-フェニルアセチル)-2-ピペリジンカルボキシレート；

3-(3-ピリジル)プロピル1-(2-オキソ-2-フェニルアセチル)-2-ピペリジンカルボキシレート；

3-(3-ピリジル)プロピル1-(3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート;

4-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)ブチル1-(3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート;

4-(4-メトキシフェニル)ブチル1-(3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート;

1-(4-メトキシフェネチル)-4-フェニルブチル1-(3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート;

3-(2, 5-ジメトキシフェニル)プロピル1-(3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート;

3-(1, 3-ベンゾジオキサリ-5-イル)プロピル1-(3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート;

1-フェネチル-3-フェニルプロピル1-(3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート;

4-(4-メトキシフェニル)ブチル1-(2-シクロヘキシル-2-オキソアセチル)-2-ピペリジンカルボキシレート;

3-シクロヘキシルプロピル1-(2-シクロヘキシル-2-オキソアセチル)-2-ピペリジンカルボキシレート;

3-フェニルプロピル1-(2-シクロヘキシル-2-オキソアセチル)-2-ピペリジンカルボキシレート;

3-シクロヘキシルプロピル1-(3, 3-ジメチル-2-オキソブタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート;

3-フェニルプロピル1-(3, 3-ジメチル-2-オキソブタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート;

4-(4-メトキシフェニル)ブチル1-(3, 3-ジメチル-2-オキソブタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート; および

4-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)ブチル1-(3, 3-ジメチル-2-オキソブタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート、並びに

それらの医薬的に許容可能な塩、エステルおよび溶媒和物

からなる群より選択される、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項21】 いずれかの眼科学的疾患、疾病、または傷害の無い場合に、動物において、自然発生視覚を改善するための、請求項1記載の方法。

【請求項22】 いずれかの眼科学的疾患、疾病、または傷害の無い場合に、動物において、自然発生視覚を改善するための、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項23】 前記ピペコリン酸誘導体は、動物において視覚疾患を治療する、視覚を改善する、記憶障害を治療する、または記憶能力を増大することに有用な有効量の一つまたはそれ以上の因子と組み合わせて該動物に投与される、請求項1記載の方法。

【請求項24】 前記一つまたはそれ以上の要素は、自己免疫、炎症、および免疫介在性疾患を治療するための免疫抑制剤；傷害または手術から生じる創傷を治療するための創傷治療剤；異常に上昇した眼内圧を治療するための抗緑内障薬；神経変性疾患を治療するまたは神経突起成長を刺激するための神経栄養因子または成長因子；斑状変性を治療するための出血または新血管形成を制限または予防することに有効な化合物；および眼の組織への酸化損傷を治療するための酸化防止剤からなる群より選択される、請求項23記載の方法。

【請求項25】 前記ピペコリン酸誘導体は、動物において、視覚疾患を治療する、視覚を改善する、記憶障害を治療する、または記憶能力を増大することに有用な有効量の一つまたはそれ以上の因子と組合わせて該動物に投与される、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項26】 前記一つまたはそれ以上の要素は、自己免疫、炎症、および免疫介在性疾患を治療するための免疫抑制剤；傷害または手術から生じる創傷を治療するための創傷治療剤；異常に上昇した眼内圧を治療するための抗緑内障薬；神経変性疾患を治療するまたは神経突起成長を刺激するための神経栄養因子または成長因子；斑状変性を治療するための出血または新血管形成を制限または予防することに有効な化合物；および眼の組織への酸化損傷を治療するための酸化防止剤からなる群より選択される、請求項25記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明の背景1. 発明の分野

本発明は、低分子量の小分子誘導体を使用して、視覚損失を治療する、視覚変性を防止する、および視覚再生（“ネオプシス”）を促進する医薬組成物および方法に関する。

【0002】

2. 関連技術の説明

視覚系は、眼、眼球付属器および視覚路から構成される。該視覚系の機能不全は、永続的または一時的な視覚障害、即ち、眼の一つまたはそれ以上の機能における正常からの逸脱に導き得る。視覚障害はそれ自身様々な方法で発現し、そして広範囲の視覚の機能不全および障害を含む。制限無しに、これらの機能不全および障害は、部分的または全体的な視覚の損失、近距離および遠距離の物体のための視力の矯正についての必要、視野の損失、複視（二重視）を伴わない障害を受けた眼の運動性、傷害を受けたまたは歪められた色覚、明所および暗所への制限された適応、減ぜられた調節、変視症の歪み、傷害を受けた両眼視、調節の不全麻痺、虹彩麻痺、内反、外反、流涙症、兎眼および傷付きを含む。Physicians' Desk Reference (PDR) for Ophthalmology, 16th Edition, 6:47 (1988)参照。視覚系は、制限無しに、遺伝性疾患；[非遺伝性疾患；] 加齢に関連した疾患または変性疾患；外力から生じた眼、頭部または身体の他の部分への物理的傷害に相互関係のある疾患；環境的要因から生じた疾患；広範囲にわたる疾病から生じた疾患；および上記のあらゆる組み合わせを含む様々な眼科学的な疾患、疾病、傷害、および合併症により不利に影響を受け得る。

【0003】

視覚系は、多数の要素から構成される複雑な系である。視覚障害は、状況の厳密な性質に依存して、全体の視覚系、いずれか一つの要素、または要素のあらゆる組み合わせに影響することができる。眼は水晶体から構成され、該水晶体はチン小帯に吊られ、そして毛様体により焦点を定められる。毛様体はまた房水を分

泌し、該房水は後眼房を満たし、瞳孔を通過して前眼房中に入り、その後シュレム管を介して主に流出する。虹彩は、その中央の開口部である瞳孔の寸法を調製することにより、眼に進入する光量を調節する。視覚画像は網膜上に焦点を定められ、網膜の中心窩が最も鮮明な視力の網膜分野である。結膜は眼瞼および眼球に沿って並んでいる粘膜であり、そして角膜、即ち、虹彩に重なる結膜の縁部で不意に終わる。角膜は透明で透き通った眼の前面部分の繊維状被膜であり、光の屈折に重要で、また結膜上皮とは多くの観点で異なる上皮で覆われている。

【0004】

網膜は最も内側の光を感受する眼の部分であり、より明るい光における色覚の原因である錐状体と、薄暗い光における視覚の原因であるが色は知覚しない杆状体である二種類の光受容体を含む。光が角膜、レンズ系および硝子体液を通過した後、内側から網膜に進入し、即ち、網膜の外側付近でかつ最も外側の色素上皮層の直ぐ内側に位置する光受容体の層に最終的に到達する前に、ガングリオン細胞および神経繊維、内側および外側の網状層、内側および外側の核層、並びに内側および外側の境界膜を通過する。色素上皮層の細胞は、眼の外側に位置する液および物質に対する解剖学的障壁として作用して、“血液-網膜”障壁を形成し、そして栄養、酸素、ビタミンAのような機能的に有用な物質の供給源、および光受容体細胞への分解生成物の食細胞活動を与える。色素上皮層と光受容体層との間には解剖学的な接続は存在せず、いくつかの病理学的状態における層の分離を可能にする。

【0005】

杆状体または錐状体が光により興奮させられると、信号が網膜自身の中の連続するニューロンを通して、視神経線の中に、そして結局は大腦皮質に伝達される。杆状体および錐状体の双方は、光への暴露で分解し、その過程で眼から導かれる神経繊維を興奮させる分子を含む。杆状体中の該分子はロドプシンである。集合的にヨードプシンと呼ばれる錐状体中の三種類の感光性分子は、ロドプシンのものとは僅かにのみ異なる構成を有し、そして、それぞれ赤色光、青色光、または緑色光により最大に興奮させられる。

【0006】

杆状体および錐状体はいずれも活動電位を生じない。むしろ、杆状体細胞または錐状体細胞の外側の感光性部位において生じる光誘発膜過分極が、それ自身の電気電圧の直接伝導である電子伝導と呼ばれる過程により、外側部位から内側部位を通してシナプス体に伝達される。シナプス体では、膜電位が未知の伝達物質分子の放出を制御する。弱い光では、杆状体および錐状体の細胞膜は分極し、そして伝達物質の放出比率は最も大きい。光誘発過分極は、伝達物質分子の放出における顕著な減少を引き起こす。

【0007】

杆状体または錐状体の細胞により放出された伝達物質は、双極ニューロンおよび水平細胞における信号を誘発する。これら双方の細胞中の信号はまた、電子伝導によって、そして活動電位によってではなく伝達される。

【0008】

杆状体双極ニューロンは50個にも及ぶ杆状体細胞と接続し、一方、小双極細胞および拡散双極細胞は1個または数個の錐状体細胞と接続する。脱分極可能な双極細胞は、その接続する杆状体または錐状体が光に暴露されたときに刺激される。伝達物質分子の放出は脱分極可能な双極細胞を阻害する。従って、暗所において、杆状体または錐状体が大量の伝達物質分子を分泌するとき、脱分極可能な双極細胞は阻害される。明所において、杆状体または錐状体からの伝達物質分子の放出の減少は双極細胞の阻害を減じて、興奮されるようになることを可能にする。このようにして、正信号および負信号の双方は、異なる双極細胞を通して、杆状体または錐状体から無軸索およびガングリオンの細胞に伝達されることができ。

【0009】

その名前が示すように、水平細胞は網膜中に水平に突出し、そこでそれらは、杆状体、錐状体、他の水平細胞、または細胞種の組み合わせとシナプスを形成する。光受容体の信号発信の収斂における幾つかの機構は仮定されているけれども、水平細胞の機能は不明である。

【0010】

全ての種類の双極細胞はガングリオン細胞と接続し、該ガングリオン細胞は二

つの主要な型からなる。A型ガングリオン細胞は主に杆状体双極細胞と接続し、一方、B型ガングリオン細胞は主に小双極細胞および拡散双極細胞と接続する。A型ガングリオン細胞は、コントラスト、光強度、および運動の知覚に感覚を有すると思われ、一方、B型ガングリオン細胞は、色覚および視力の鋭敏さに関連していると思われる。

【0011】

水平細胞のように、無軸索細胞は、幾つかないし多くの他の細胞、この場合は双極細胞、ガングリオン細胞、および他の無軸索細胞と水平にシナプスを形成する。無軸索細胞の機能もまた不明である。

【0012】

ガングリオン細胞の軸索は眼の神経繊維層中に信号を運び、ここで軸索は、視神経乳頭でさらに収斂する繊維中に収斂し、それらは視神経として眼から出て行く。ガングリオン細胞は、視神経細胞繊維を通して脳に、活動電位の形態でそれらの信号を伝達する。これらの細胞は、刺激を受けないときでさえ、約1秒当たり5の平均ベースライン比率で、連続した神経インパルスを送達する。視覚信号は、このガングリオン細胞刺激のベースライン水準に重ねられる。ベースライン比率より上に増加した数のインパルスを有する興奮信号、またはベースライン比率より下に減少した数の神経インパルスを有する阻害信号のいずれであることもできる。

【0013】

中枢神経系の一部として、眼はある意味では脳の延長であるが、それ自身では、再生について制限された能力を有する。この制限された再生能力は、視覚を改善すること、視覚系の機能不全を解決すること、および／または眼科学的な疾患を治療または予防することからなる作業に挑むことをさらに複雑にする。網膜光性傷害、網膜虚血誘発眼性傷害、年齢関連斑状変性、遊離ラジカル誘発眼性傷害、並びに数々の他の疾患のような目の多くの疾患は、完全に治療不可能であると見なされている。他の眼科学的な疾患、例えば、永続的な視覚障害を引き起こす疾患は、変化する成功の度合いを伴い眼科的な装置および／または手術の使用によってのみ矯正されている。

【0014】

免疫抑制剤FK506、ラパマイシン、およびシクロスポリンは、有力なT細胞特異的免疫抑制剤として良く知られており、そして自己免疫、移植または移植片の拒絶、炎症、アレルギー性反応、他の自己免疫性または免疫介在性の疾病、および感染症に対して有効である。シクロスポリン、FK506、ラパマイシン、ブスピロン、スピペロン、および／またはそれらの誘導体の適用が、これらの型の幾つかの眼科学的な疾患を治療することにおいて有効であることは開示されている。幾つかの眼科学的な疾患または視覚問題は、自己免疫性または免疫介在性の活性と関連することが既知であり、それ故、免疫調節化合物が、これらの型の眼科学的な疾患または視覚問題を治療するために効力を示すことが期待される。

【0015】

眼科学的な疾患を治療することにおけるFK506、ラパマイシン、および関連する薬剤の効果は、幾つかの合衆国特許に開示される（ゴウレット等の米国特許第5,532,248号；モチズキ等の米国特許第5,514,686号；ジュルリー等の米国特許第5,457,111号；ルッソ等の米国特許第5,441,937号；クルカルニ等の米国特許第5,387,589号；アサクラ等の米国特許第5,368,865号；ゴウレット等の米国特許第5,258,389号；アーミステッド等の米国特許第5,192,773号；ゴウレット等の米国特許第5,189,042号；およびファー等の米国特許第5,011,844号。）。これらの特許は、FK506またはラパマイシンに関連した化合物を特許請求し、そしてFK506およびラパマイシンの既知の免疫抑制効果と関連した眼科学的な疾患の治療におけるFK506またはラパマイシンに関連した化合物の既知の使用を開示する。これらの特許において開示された化合物は比較的大きい。さらに、引用した特許は、自己免疫もしくは関連した疾病、または免疫介在性疾病であって、FK506およびラパマイシンの効力が良く知られている疾病を治療することに制限された免疫調節化合物に関する。

【0016】

他の米国特許は、眼科学的な疾病の治療において使用するための、シクロスポ

リン、スピペロン、ブスピロン、それらの誘導体、および他の免疫抑制化合物の使用を開示する（シャープ等の米国特許第5, 703, 088号；シャープ等の米国特許第5, 693, 645号；サリバンの米国特許第5, 688, 765号；サリバンの米国特許第5, 620, 921号；シャープ等の米国特許第5, 574, 041号；エベールの米国特許第5, 284, 826号；シャープ等の米国特許第5, 244, 902号；チオウ等の米国特許第5, 198, 454号および第5, 194, 434号；およびカスワンの米国特許第4, 839, 342号。）。これらの特許はまた、自己免疫疾病を治療するために有用な化合物にも関し、そして眼の炎症および他の免疫介在性眼科学的疾病を治療することにおけるシクロスポリン、スピペロン、ブスピロン、それらの誘導体、および他の免疫抑制化合物の既知の使用を引用している。

【0017】

従来技術に開示される免疫抑制化合物は、定義によれば、免疫系を抑制し、そしてまた他の有毒な副作用も示す。従って、非免疫抑制性の小分子化合物であって、視覚の改善すること、視覚障害のまたは視覚系の機能不全を予防、治療、および／または回復すること、並びに眼科学的な疾患を予防、治療、および／または解決することにおいて有用な化合物、並びにそのような化合物の使用のための組成物および方法についての必要が存在する。

【0018】

非免疫抑制性化合物について、傷（傷害または手術による）の治療を可能にするかまたは促進する；眼内圧（しばしば、緑内障から生じる）の調節；網膜ニューロンに対する損傷または傷害、網膜ガングリオン細胞に対する損傷または傷害、および斑状変性を含む神経変性眼性疾患を制御する；神経突起成長を刺激する；遊離ラジカルにより引き起こされる酸化損傷を予防または減少する；および低血流から生じる、障害を受けた酸素および栄養の供給、並びに障害を受けた廃棄物除去を治療するための使用方法を開示する多数の特許もまた存在する。これらの非免疫抑制性物質は、二つのうちの一つの一般的な分類に入る、タンパク質、糖タンパク質、ペプチド、ホルモン、および成長因子のような自然発生分子、および合成分子に含まれる。

【0019】

自然発生非免疫抑制分子の群の中では、幾つかのホルモン、成長因子、および信号分子が、そのような分子の天然発生量に対する補足としての使用について、並びに成熟した個体中では特別な分子が自然に発生しない場所の特定の細胞を目標とすることについて特許とされている。これらの特許は、一般に、眼性疾患の症状を軽減もしくは予防するか、または視覚損失を阻止もしくは逆転するための使用方法を特許請求している。

【0020】

特に、ルイス等の米国特許第5, 736, 516号および第5, 641, 749号は、緑内障、または他の変性性もしくは外傷性の網膜の疾患もしくは傷害により引き起こされた、網膜ニューロン（即ち、光受容体）および網膜ガングリオン細胞の変性を停止または逆転するための、グリア細胞由来神経栄養因子（GDNF）の使用を開示する。オブライエン等の米国特許第5, 714, 459号および第5, 700, 909号は、神経突起成長を刺激するおよび髄鞘形成を促進するための、糖タンパク質、サポシン、およびその誘導体の使用を開示する。網膜ニューロンの変性を停止または逆転するために、ラバイル等の米国特許第5, 667, 968号は、脳由来神経栄養因子、毛様体神経栄養因子、ニューロトロフィン-3またはニューロトロフィン-4、酸性または塩基性のフィブロブラスト成長因子、インターロイキン、腫瘍壊死因子- α 、インシュリン様成長因子-2および他の成長因子を含む様々な神経栄養タンパク質の使用を開示する。ワン等の米国特許第5, 632, 984号は、出血を減じ、そして新血管形成を制限することにより斑状変性の症状を治療するための、インターフェロン、特にインターフェロン α -2aの使用を開示する。最後に、ウォーレス等の米国特許第5, 441, 937号は、毛様体ガングリオンおよび副交感神経ニューロン細胞の機能を維持するための、肺由来神経栄養因子（NTF）の使用を開示する。

【0021】

特定の細胞系から誘導された因子の鍵となる特徴は、特定の細胞系または組織に対するそれらの局在化であるが、これらの分子での全身性の治療は、これらの分子をコード化する遺伝子が不活性である場所の細胞系における、意図せずそし

て潜在的に危険な効果についての実質的な危険を受けるだろう。同様に、ホルモンおよび成長因子はしばしば、多くの細胞系で大量の遺伝子を活性化し、これらの分子の非局在化適用は、不适当でそして潜在的に危険な反応を起こさせることについての実質的な危険を受けるだろう。

【0022】

合成分子の分類の中で、特許となっているほとんどの分子は免疫抑制性であり、そして、上記したように、炎症、自己免疫およびアレルギー性反応を治療することにおける使用を開示する。幾つかの他のものが非免疫抑制性であり、そして、ほとんどしばしばそれらの酸化防止特性に関連した細胞変性を治療する、およびある場合には細胞再生を促進する能力を特許請求する。

【0023】

特に、フォ等の米国特許第5, 527, 533号は、遊離ラジカルの存在から生じる光受容体損傷を予防または軽減するための、カロチノイド酸化防止剤であるアスタキサンシンの使用を開示する。同様に、バボコック等の米国特許第5, 252, 319号は、酸化損傷への耐性を増大することにより眼の疾病および傷害を治療するための、酸化防止剤アミノステロイドの使用を開示する。フリーマン等の米国特許第5, 468, 752号は、異常に増加した眼内圧を減ずるための、抗ウイルス性ホスホニルメトキシアルキルシトシンの使用を開示する。

【0024】

ハミルトンおよびスタイナーは、米国特許第5, 614, 547号において、イムノフィリンFKBP12に結合しそして神経成長を刺激するが、免疫抑制効果を欠いた新規ピロリジンカルボキシレート化合物を開示する。思いもよらず、これらの非免疫抑制化合物が視覚における改善を促進し、そして眼科学的な疾患を解決することが見出された。その上、それらの新規な小分子構造および非免疫抑制特性は、従来技術において見出されたFK506および関連する免疫抑制化合物からそれらを区別する。

【0025】

さらに、これらの化合物は、それらの新規な小分子構造およびそれらの一般的な全身性の効果の欠如により、視覚疾患を治療するために使用される非免疫抑制

性化合物から区別され得る。自然発生ホルモン、成長因子、サイトカイン、および信号分子は一般に多機能であり、そして多様な細胞系において多くの遺伝子を活性化する。本発明の化合物はそれをせず、それ故、全身性の使用の思いかけずそして潜在的に危険な副作用を回避する。同様に、本発明の化合物はまた、細胞系に特有の分子をそれらが自然に発生しない他の細胞系に導入することの潜在的な思いがけない副作用をも回避する。

【0026】

本発明の要約

本発明は、動物に有効量の低分子量の小分子ピペコリン酸誘導体を投与することからなる、該動物において、視覚疾患を治療する、視覚を改善する、記憶障害を治療する、または記憶能力を増大するための方法に関する。

本発明はさらに、

- (i) 動物において、視覚疾患を治療する、視覚を改善する、記憶障害を治療する、または記憶能力を増大するための有効量のピペコリン酸誘導体と、
- (ii) 医薬的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物に関する。

【0027】

発明の詳細な説明

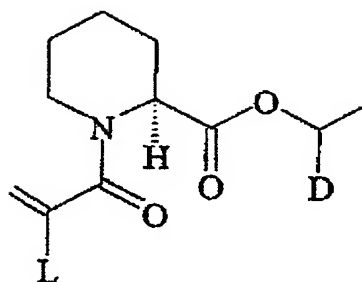
定義

“眼”は、ヒトおよび他の動物において視覚に必要な解剖学的構造に関し、以下の解剖学的構造を制限することなく包含する：水晶体、硝子体、毛様体、後眼房、前眼房、瞳孔、角膜、虹彩、シュレム管、チン小帯、角膜縁、結膜、脈絡膜、網膜、網膜の中心血管、視神経、中心窩、黄斑および強膜。

【0028】

“GPI1044”は、次式

【化37】



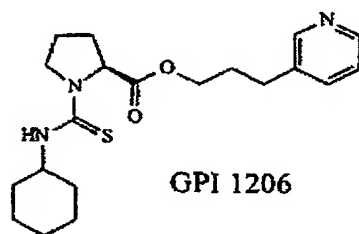
〔式中、Bは3-フェニルプロピル基を表し、Dは3-フェニルプロピル基を表し、そしてLはフェニル基を表す。〕で表される化合物に関する。

“GPI1102”は、化合物98、4-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)ブチル-1-(3,3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレートに関する。

“GPI1116”は、化合物103、1-フェネチル-3-フェニルプロピル-1-(3,3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレートに関する。

“GPI1206”は、次式

【化38】



で表される化合物に関する。

【0029】

“異性体”は、同じ分子式を有する異なる化合物に関する。“立体異性体”は、原子が空間に配置される方法のみが異なる異性体である。“エナンチオマー”は、互いに重ね合わせられない鏡像である立体異性体の一対である。“ジアステレオマー”は、互いに鏡像でない立体異性体である。“ラセミ混合物”は、個々のエナンチオマーの等しい部を含む混合物を意味する。“非ラセミ混合物”は、個々のエナンチオマーまたは立体異性体の等しくない部を含む混合物である。

【0030】

“記憶能力を増大する”は、過去の経験、知識、観念、感覚、思考または印象を登録、保持、または想起する精神的能力を改善または増加することに関する。

【0031】

“記憶障害”は、過去の経験、知識、観念、感覚、思考または印象の、低下した精神登録、保持または想起に関する。記憶障害は、短期間および長期間の情報保持、空間的関係の容易さ、記憶（リハーサル）手順、および言語的な検索および提示に影響し得る。記憶障害の一般的な原因は、加齢、激しい頭部外傷、脳無酸素症または虚血、アルコール性栄養疾病、および薬物中毒症である。記憶障害の例は、制限無しに、良性の忘却症、健忘症、および記憶欠損が存在するあらゆる障害、例えばコルサコフ健忘精神病、痴呆および学習障害を含む。

【0032】

“ネオブシス性 (neopsic) 因子”または“ネオブシックス(neopsics)”は、視覚損失を治療し、視覚変性を予防し、または視覚再生を促進することに有用な化合物を示す。

【0033】

“ネオブシス”は、視覚損失を治療し、視覚変性を予防し、または視覚再生を促進する方法に関する。

【0034】

“眼科学的”は、眼についてのまたは眼に関するあらゆることに制限無しに関し、そして“眼性”、“眼の”、“眼科学的”および制限の無い他の同様の用語で交換可能に使用される。

【0035】

用語“医薬的許容可能な塩、エステル、または溶媒和物”は、望ましい薬理活性を有し、また生物学的にもその他にも望ましくなくない目的化合物の塩、エステル、または溶媒和物に関する。塩、エステル、または溶媒和物は無機酸と形成され、例えば、アセテート、アジペート、アルギネート、アスパルテート、ベンゾエート、ベンゼンスルホネート、ビスルフェート、ブチレート、シトレート、カンホレート、カンファスルホネート、シクロペンタンプロピオネート、ジグル

コネート、ドデシルスルフェート、エタンスルホネート、フマレート、グルコヘブタノエート、グルコネート、グリセロホスフェート、ヘミスルフェート、ヘブタノエート、ヘキサノエート、ヒドロクロリド、ヒドロブロミド、ヒドロヨージド、2-ヒドロキシエタンスルホネート、ラクテート、マレエート、メタンスルホネート、ナフチレート、2-ナフタレンスルホネート、ニコチネート、オキサレート、スルフェート、チオシアネート、トシレートおよびウンデカノエートである。塩基性の塩、エステル、または溶媒和物の例は、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えばナトリウムおよびカリウムの塩；アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムおよびマグネシウム塩；有機塩基との塩、例えばジシクロヘキシルアミン塩；N-メチルーD-グルカミン；およびアミノ酸、例えばアルギニン、リジンとの塩等を含む。また、塩基性窒素含有基は、低級アルキルハライド、例えば、メチル、エチル、プロピル、およびブチルクロリド、ブロミド、およびヨージド；ジアルキルスルフェート、例えば、ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミルスルフェート；長鎖ハライド、例えば、デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリルクロリド、ブロミド、およびヨージド；アラルキルハライド、ベンジルおよびフェネチルブロミド等のような試薬と四級化されることができ

【0036】

“視覚変性を予防する”は、視覚に影響する変性性疾患を有すると新たに診断された患者、または視覚に影響する新たな変性性疾患を進行させる危険にある患者において、視覚の変性を予防する能力、並びに既に視覚に影響する変性疾患に罹るかまたは症状を有する患者のさらなる視覚の変性を予防する能力に関する。

【0037】

“視覚再生を促進する”は、眼科学的疾患、疾病、または傷害のいずれかの存在もしくは不在において、視覚を改善または増大するように視覚系の一つまたはそれ以上の要素を改善するか、回復を促進または加速するか、または再生することに関する。

【0038】

“治療”は、

(i)) 疾病および／または状態に罹りやすいが、未だそれを有するとは診断されない対象において、病気および／または状態を予防すること、

(ii) 疾病および／またはその状態を阻害すること、即ち、その進行を抑制すること、または

(iii) 疾病および／または状態を軽減すること、即ち、疾病および／またはその状態を退縮させること
に関する。

【0039】

“視覚”は、像を形成するヒトおよび他の動物の能力に関し、“視力”、“見ること”、および制限の無い他の用語と交換可能に使用される。

【0040】

“視覚疾患”は、視覚に影響するかまたは関連するあらゆる疾患に関し、制限無しに、視覚障害、眼窩の疾患、涙器の疾患、眼瞼の疾患、結膜の疾患、角膜の疾患、白内障、眼球血管膜の疾患、網膜の疾患、視神経または視覚路の疾患、遊離ラジカル誘発疾患もしくは疾病、免疫介在性の眼性疾患および疾病、眼の傷害、並びに眼の疾病、眼の疾患、または眼の損傷の症状および合併症を含む。

【0041】

“視覚障害”は、あらゆる視覚の機能障害に関し、制限無しに、視覚（例えば、両眼の、中心の、辺縁の、暗順応の）、近くおよび遠くの物に対する視力、視野、眼球運動、色彩知覚、明暗への順応、調節、屈折、および流涙における障害および低下を含む。Physicians' Desk Reference (PDR) for Ophthalmology, 16th Edition, 6:47(1988)参照。

【0042】

本発明の方法

本発明は、動物において、視覚疾患を治療する、視覚を改善する、記憶障害を治療する、または記憶能力を増大する方法であって、該動物に有効量の誘導体を投与することからなる方法に関する。

【0043】

本発明の方法は、制限無しに、視覚疾患、疾病、損傷および合併症、遺伝的な

疾患；加齢または変性性視覚疾病に関連する疾患；外力から生じる眼、頭、または身体の他の部分への傷害に相関する視覚疾患；環境学的因子から生じる視覚疾患；広範囲の疾病に起因する視覚疾患；並びに上記のいずれかの組合せを含む、様々な眼性疾患を治療するのに特に有用である。

【0044】

特に、本発明の組成物および方法は視覚を改善すか、または視覚の（眼に関する）障害または永続的および一時的な視覚障害を制限無しに含む視覚系の機能障害を矯正、治療、または予防する。本発明はまた、眼科学的な疾病および疾患を予防および治療する、損傷および外傷を受けた眼を治療する、および視覚欠損、視覚喪失または見ることまたは像形成の減少した能力、並びにこれらに起因する症状および合併症を生じる疾病、疾患および損傷を予防および治療するために有用である。本発明の組成物および方法によって治療または予防される眼性の疾病および疾患は、前記疾病または疾患の原因に関するものに制限されない。従って、本発明の組成物および方法は、疾病または疾患が遺伝学的または環境学的因子、並びにあらゆる他の影響によって引き起こされたとしても適用可能である。本発明の組成物および方法は、制限無しに、下記に示す全てに関連する眼の問題または視覚損失または喪失のために特に有用である：加齢、細胞的もしくは生理学的変性、中枢神経系または神経学的疾患、脈管の欠陥、筋肉の欠陥および不利な環境状態または物質への曝露。

【0045】

本発明の組成物および方法は、制限無しに、視覚障害を矯正する、治療する、または改善することに特に有用である。視覚障害は、（１）遠くおよび近くにおける物への視力；（２）視野；および（３）複視のない眼球運動を含む眼の一つまたはそれ以上の機能における正常から偏向の存在下で生じる。Physicians' Desk Reference (PDR) for Ophthalmology, 16th Edition, 6:47(1988)参照。視覚は、全ての三つの調和した機能無しには不完全である。Id。

【0046】

前記組成物および使用の方法はまた、制限無しに、色彩知覚、明暗への順応、調節、変視症、および両眼視覚を含む他の眼の機能を矯正、治療、または改善す

ることにも有用である。本組成物および使用の方法は、制限無しに、調節の不全麻痺、虹彩麻痺、内反、外反、流涙病、兔眼、癍痕、硝子体混濁、非反応性瞳孔、角膜または他の媒体の光散乱障害、および眼窩の永続的変形を含む眼性障害を矯正、治療、または改善する。

【0047】

本組成物および使用の方法はまた、視覚を改善することおよび視覚損失を治療することにおいて非常に有用でもある。僅かな損失から完全な喪失までにわたる視覚損失は、前記組成物および使用の方法を使用して治療または予防され得る。視覚は、本発明の組成物および方法を使用して、眼の疾患、疾病および損傷を治療することにより改善され得る。しかしながら、本組成物および使用の方法を使用した視覚における改善はそれに限定されることなく、そしてあらゆるこのような疾患、疾病または損傷が無くとも生じ得る。

【0048】

本発明の組成物および方法はまた、以下の制限の無い例示的な疾病および疾患、並びにそれらから生じる症状および合併症の治療および予防に有用でもある。

【0049】

視覚疾患は以下のものを非限定的に含む：

低減した近くや遠くの物体に対する視力、視野および眼球運動等の視覚障害；眼窩蜂巣炎、眼窩周囲蜂巣炎、海面静脈洞血栓、眼球突出症（眼球前方転位）のような眼窩疾患；涙管閉鎖、先天性涙管閉鎖症および涙囊炎（急性または慢性）のような涙器管の疾患；眼瞼水腫、眼瞼炎、下垂症、ベル麻痺、眼瞼痙攣、麦粒腫（ものもらい）、外麦粒腫、内麦粒腫（マイボーム腺麦粒腫）、さん粒腫、眼瞼内反（眼瞼の内転）、眼瞼外反（眼瞼の外転）、腫瘍（良性および悪性）、黄色腫、基底細胞癌腫、扁平上皮細胞癌腫、マイボーム腺癌腫、黒色腫のような眼瞼疾患；瞼裂斑、翼状片や他の部位の腫瘍、急性結膜炎、慢性結膜炎、成人淋菌性結膜炎、新生児結膜炎、トラコーマ（顆粒性結膜炎またはエジプト眼炎）、封入体結膜炎（封入体膿漏またはプール性結膜炎）、新生児封入体結膜炎、成人封入体結膜炎、春季角結膜炎、乾性角結膜炎（乾性角膜炎またはドライアイ症）、上強膜炎、強膜炎、癍痕性類天疱瘡（眼球癍痕性類天疱瘡または良性粘膜性天疱瘡

）、および結膜下出血のような結膜疾患；表在性点状角膜炎、角膜潰瘍、無痛潰瘍、再発性角膜糜爛、角膜上皮基底膜ジストロフィー、角膜内皮細胞ジストロフィー、単純ヘルペス性角膜炎（ヘルペス・シンプレックス角結膜炎）、樹状角膜炎、円板状角膜炎、眼性ヘルペス帯状疱疹、水疱性角結膜炎（水疱性または湿潤性結膜炎）、間質性角膜炎（実質性角膜炎）、辺縁部潰瘍性角膜炎（辺縁部角膜剥離または近縁部リュウマチ様潰瘍形成）、角膜軟化症（乾性角膜炎）、眼球乾燥症、円錐角膜、水疱性角膜症のような角膜の疾患；発育性または先天性白内障、若年または成人性白内障、核性白内障、後部皮膜下白内障等の白内障；ぶどう膜炎（ぶどう膜路または網膜の炎症）、前部ぶどう膜炎、中間部ぶどう膜炎、後部ぶどう膜炎、虹彩炎、毛様体炎、脈絡膜炎、強直性脊椎炎、ライター症候群、毛様体輪炎、トキソプラズマ症、サイトメガロウイルス（CMV）、急性網膜壊死、トキソカラ症、散弾状脈絡膜症、ヒストプラズマ症（推定眼ヒストプラズマ病症候群）、ベーチェット症候群、交感性眼炎、フォークトー小柳ー原田症候群、サルコイドーシス、細網肉腫、大細胞リンパ腫、梅毒、結核、若年性関節リュウマチ、眼内炎、および脈絡膜の悪性黒色腫のような眼球血管膜の疾患；脈管性網膜症（例えば、動脈硬化性網膜症および高血圧性網膜症）、網膜中心および枝動脈閉塞、網膜中心および枝静脈閉塞、糖尿病性網膜症（例えば、増殖性網膜症および非増殖性網膜症）、老人性黄斑変性（加齢性黄斑変性または老年性黄斑変性）、血管新生黄斑変性、網膜剥離、色素性網膜炎、光性網膜損傷、網膜虚血誘発眼性損傷、緑内障（例えば一次性緑内障、慢性開放隅角緑内障、急性または慢性閉鎖隅角緑内障、先天性（乳児性）緑内障、二次性緑内障および絶対緑内障）のような網膜の疾患；乳頭水腫（鬱血乳頭）、乳頭炎（視神経炎）、眼後視神経炎、虚血性視神経障害、毒性弱視、視神経萎縮病、高次視覚路損傷、眼球運動疾患、第三脳神経麻痺、第四脳神経麻痺、第六脳神経麻痺、核間性眼筋麻痺および注視麻痺のような視神経または視覚路の疾患；遊離ラジカル誘発眼性疾患および疾病；およびグラーブス眼病、円錐角膜、角膜上皮性異栄養症、角膜白斑、眼性天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎およびサルコイドーシス等の免疫系が関与する眼の疾患および疾病（Merck Manual, Sixteenth Edition, 217:2365-2397 (1992) およびThe Eye Book, Cassel, Billig and Randall, The Johns Hopkins Univer

sity Press (1998)参照)。

【0050】

本発明の組成物および方法はまた、以下の代表的な眼性傷害、およびそれから生じる制限の無い症状および合併症の治療にも有用である：異物による結膜および角膜の損傷、角膜剥離、眼内異物による損傷、裂傷、眼瞼裂傷、挫傷、眼瞼打撲傷（眼瞼皮下出血）、眼球外傷、虹彩の裂傷、白内障、水晶体転置、緑内障、硝子体出血、眼窩床骨折、網膜出血または剥離、および眼球の裂開、眼前房出血（外傷による前房出血）、熱傷、眼瞼熱傷、化学薬品による熱傷、角膜および結膜の化学薬品による熱傷、および紫外線による熱傷（日焼け）（Merck Manual, Sixteenth Edition, 217:2364-2365 (1992)参照）。

【0051】

本発明の組成物および方法は、眼性疾病、眼性疾患または眼性損傷の以下の制限の無い症状および合併症を治療および／または予防することにも有用である：結膜下出血、硝子体出血、網膜出血、蚊飛症、網膜剥離、羞明症、眼性疼痛、暗点（虚性および実性）、屈折異常、正常視、屈折異常症、遠視（遠視）、近視（近視）、乱視、屈折左右不同視症、不等像視症、老視、出血、再発性出血、交感神経性眼炎、炎症、腫脹、目の充血、眼過敏、角膜潰瘍形成および痕跡化、虹彩毛様体炎、眼球の穿孔、眼瞼奇形、眼球突出、眼球の運動障害、眼瞼腫脹、結膜浮腫、部分的および全盲を含む視覚喪失、視神経炎、発熱、倦怠、血栓性静脈炎、海面静脈洞血栓、汎眼球炎、髄膜および脳の感染症、乳頭浮腫、強烈な大脳関与の症状（頭痛、認識度減少および痙攣）、脳神経麻痺、流涙症（慢性または持続性流涙）、粘液または膿の過剰逆流、濾胞性結膜下過形成症、角質血管新生、結膜、角膜および眼瞼の瘢痕形成、パンヌス、前房蓄膿、兎眼、小水疱症、虹彩ルベオーシス、両耳側半盲、および周側性半盲（The Merck Manual, Sixteenth Edition, 217:2362-2363 (1992)参照）。

【0052】

本誘導体は視覚疾患を治療する、視覚を改善する、記憶障害を治療する、または記憶能力を増大すること等に有用な一つまたはそれ以上の有効量の因子と組み合わせ投与しても良い。

【0053】

好ましい態様においては、誘導体と組み合わせられる因子は、自己免疫、炎症性および免疫関与の疾患の治療のための免疫抑制薬；障害または手術に由来する損傷の治療のための創傷治療薬；異常に高い眼内圧の治療のための抗緑内障薬；神経変性の治療または神経突起成長の刺激のための神経栄養因子および成長因子；黄斑変性症の治療のための出血または血管新生の制限または予防に有効な化合物；および眼組織に対する酸化損傷の治療のための抗酸化薬よりなる群から選択される。

【0054】

本発明の医薬組成物

本発明はまた、

(i) 動物において、視覚疾患を治療する、視覚を改善する、記憶障害を治療する、または記憶能力を増大するための有効量の誘導体と、

(i i) 医薬的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物にも関する。

該誘導体は、視覚疾患を治療する、視覚を改善する、記憶障害を治療する、または記憶能力を増大することに有用な有効量の一つまたはそれ以上の要素との組み合わせで該動物に投与される得る。

【0055】

ピペコリン酸誘導体

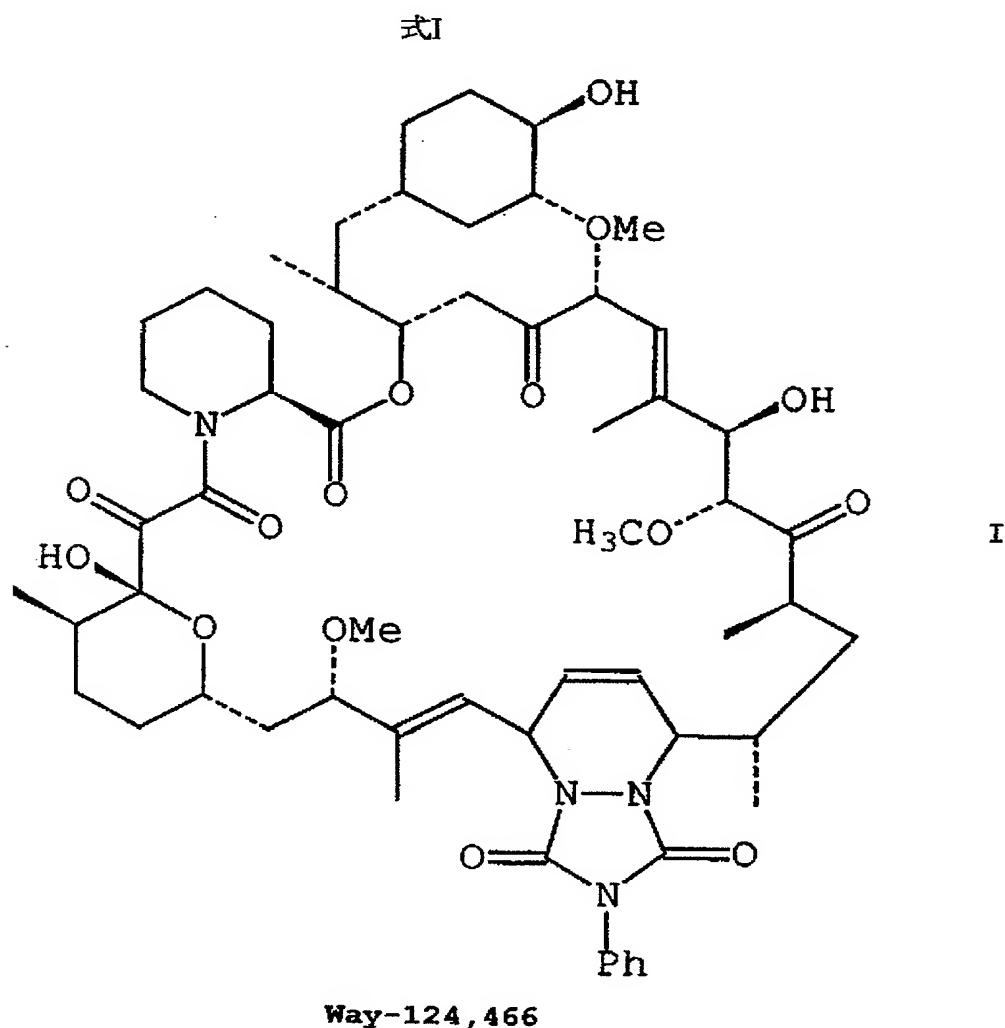
本発明の方法および医薬組成物において使用されるピペコリン酸誘導体は、FKBP12のようなFKBP型イムノフィリンについての親和性を有する。ピペコリン酸誘導体がFKBP型イムノフィリンに結合すると、プロリルーペプチジルシーストランスイソメラーゼ、またはロタマーゼ、結合タンパクの活性を阻害することが判明している。思いがけず、該化合物はまた、毛髪成長を刺激することも判明した。これらのロタマーゼ阻害化合物は、免疫抑制性または非免疫抑制性であり得る。有用な化合物の例を以下に説明する。

【0056】

化合物1

引用により本願明細書に組み入れられるオカイン等のBiochemical and Biophysical Research Communications, Vol.192, No.3, 1993は、式Iによって表される例示的なピペコリン酸誘導体を開示する。該化合物は、ワイスーアヤーストで、フィル フェージェス博士により、4-フェニル-1, 2, 4-トリアゾリン-3, 5-ジオンとラパマイシンとの反応によって合成された。

【化39】



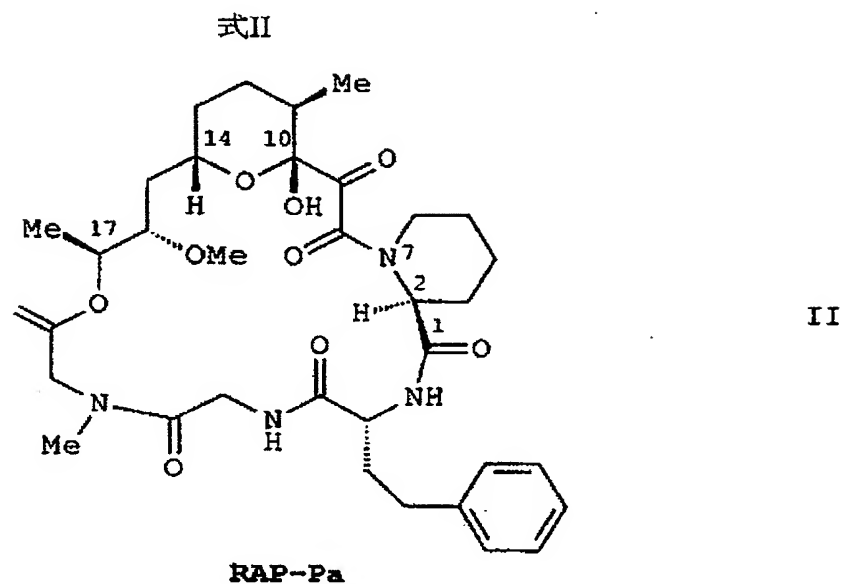
【0057】

化合物2

引用によって本願明細書に組み入れられるチャクラボルティ等のChemistry and Biology, Vol.2, pp.157-161, march 1995は、式I Iによって表される例示的

なピペコリン酸誘導体を開示する。

【化40】

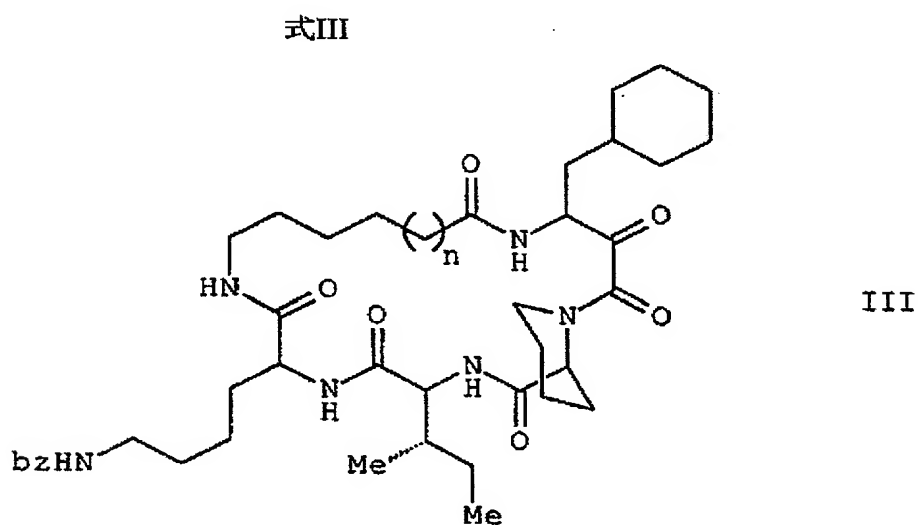


【0058】

化合物3～5

引用により本願明細書に組み入れられるイケダ等のJ. Am. Chem. Soc., Vol.116, pp.4143-4144, 1994は、式IIIおよび表Iによって表される例示的なピペコリン酸誘導体を開示する。

【化41】



【表1】

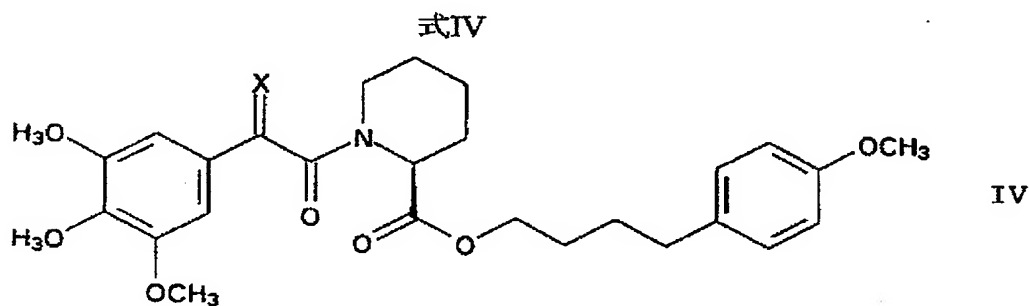
化合物	表I 構造
3	n= 1
4	n= 2
5	n= 3

【0059】

化合物6～9

引用により本願明細書に組み入れられるワン等のBioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol.4, No.9, pp.1161-1166, 1994は、式IVおよび表IIによって表される例示的なピペコリン酸誘導体を開示する。

【化42】



【表2】

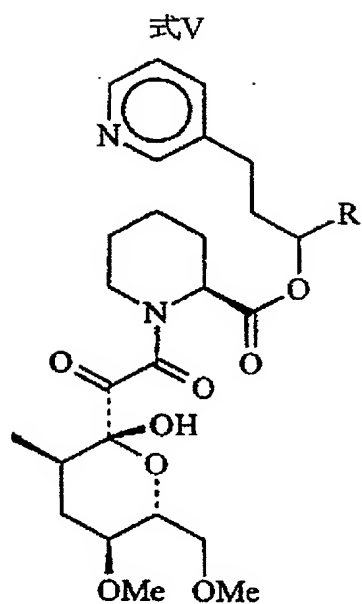
化合物	表II 構造
6	X= H, H
7	X= CH ₂
8	X= H, CH ₃
9	X= O

【0060】

化合物10

引用により本願明細書に組み入れられるバーケンショー等のBioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol.4, No.21, pp. 2501-2506, 1994は、式Vによって表される例示的なピペコリン酸誘導体を開示する。

【化43】



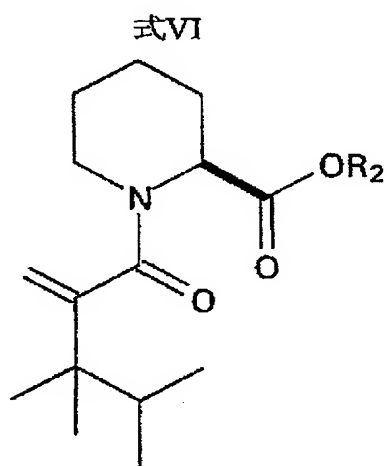
V

【0061】

化合物11～21

引用により本願明細書に組み入れられるホルト等のJ. Am. Chem. Soc., Vol.115, pp.9925-9938, 1993は、式VI並びに表IIIおよびIVによって表される例示的なピペコリン酸誘導体を開示する。

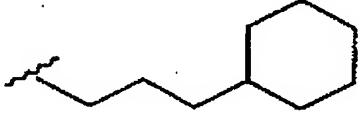
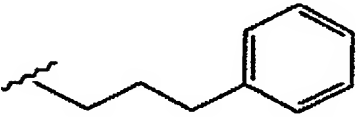
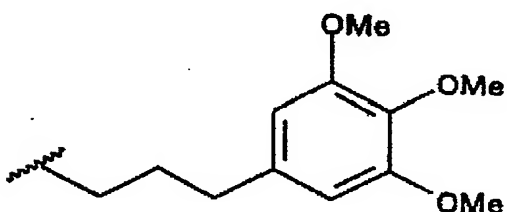
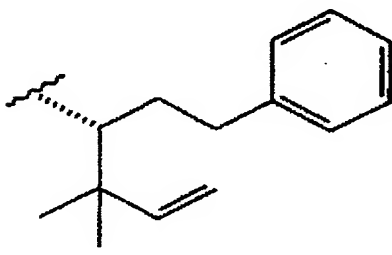
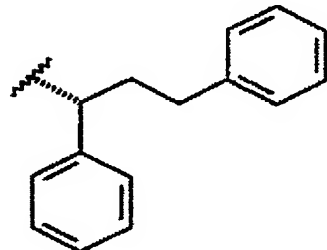
【化44】



VI

【表3】

表III

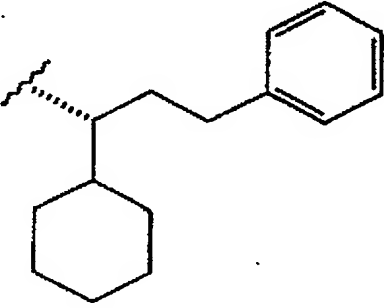
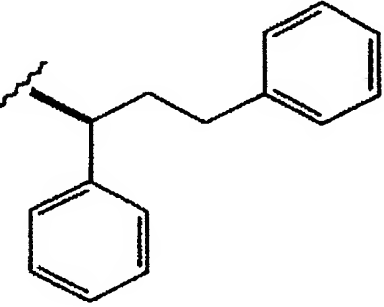
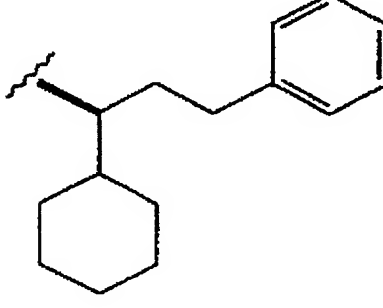
化合物	R ₂
11	
12	
13	
14	
15	

【0062】

【表4】

(57)

特表2002-522485

化合物	R_2
16	
17	
18	

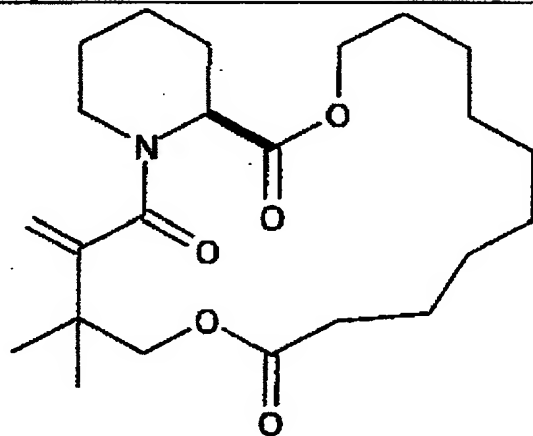
【0063】

【表5】

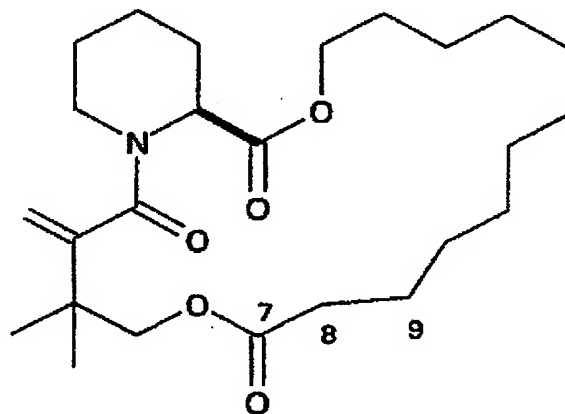
化合物

R₂

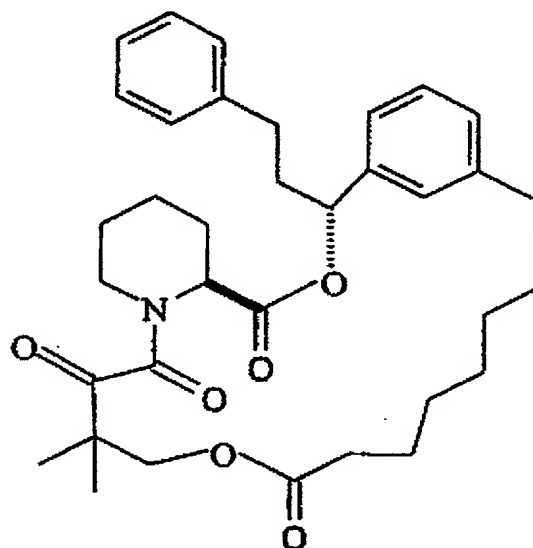
19



20



21



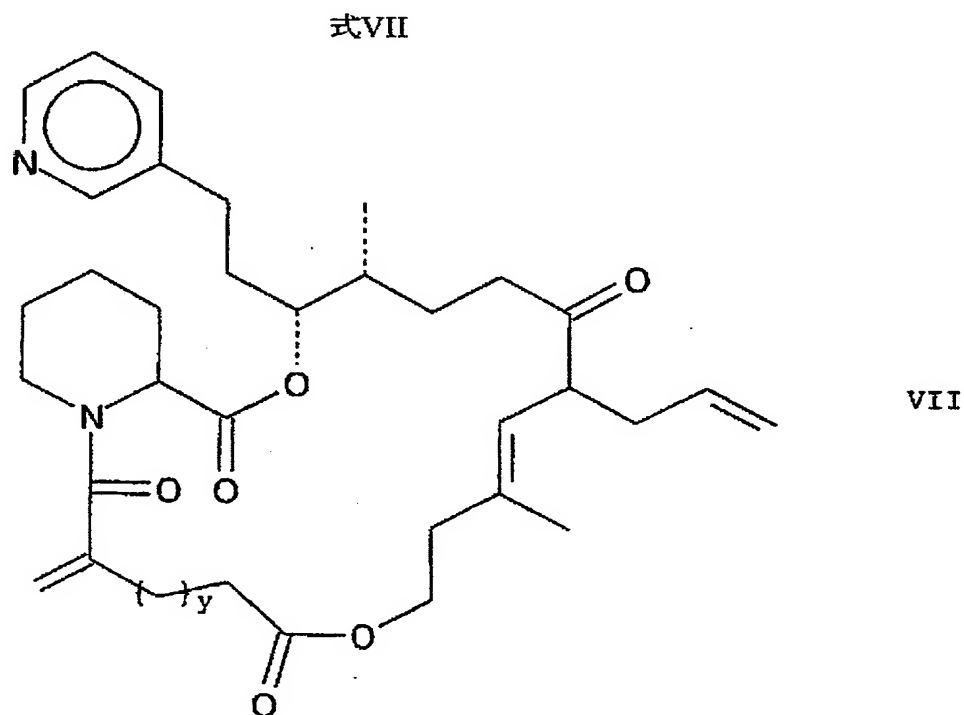
【0064】

化合物22~30

引用により本願明細書に組み入れられるカフェリー等のBioorganic & Medicin

al Chemistry Letters, Vol.4, No.21, pp.2507-2510, 1994は、式VII～IX
および表V～VIIによって表される例示的なピペコリン酸誘導体を開示する。

【化45】



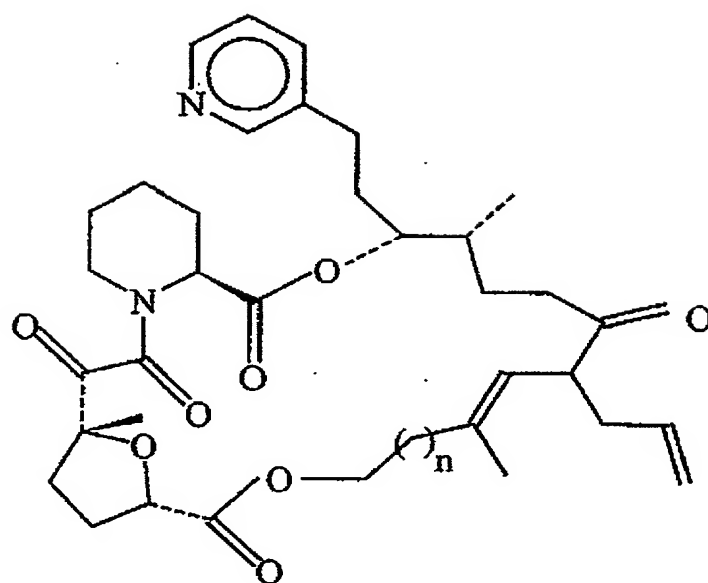
【表6】

化合物	表V 構造
22	y= 1
23	y= 2
24	y= 3

【0065】

【化46】

式VIII



VIII

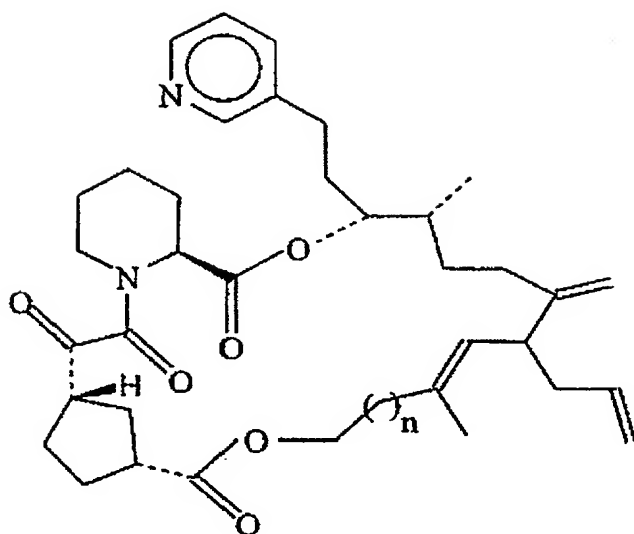
【表7】

化合物	表VI 構造
25	n= 1
26	n= 2
27	n= 3

【0066】

【化47】

式IX



IX

【表8】

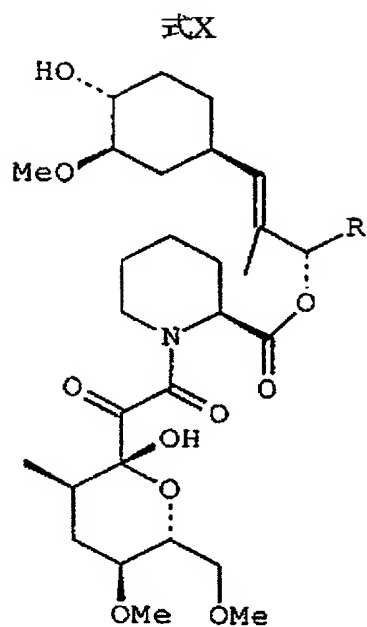
化合物	表VII 構造
28	n = 1
29	n = 2
30	n = 3

【0067】

化合物31

引用により本願明細書に組み入れられるティーン等のBioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol.3, No.10, pp.1947-1950, 1933は、式Xによって表される例示的なピペコリン酸誘導体を開示する。

【化48】



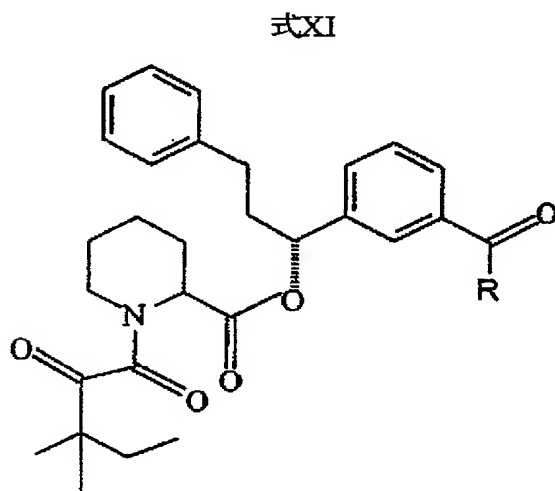
X

【0068】

化合物32～34

引用により本願明細書に組み入れられるヤマシタ等のBioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol.4, No.2, pp.325-328, 1994は、式XIおよび表VIによって表される例示的なピペコリン酸誘導体を開示する。

【化49】

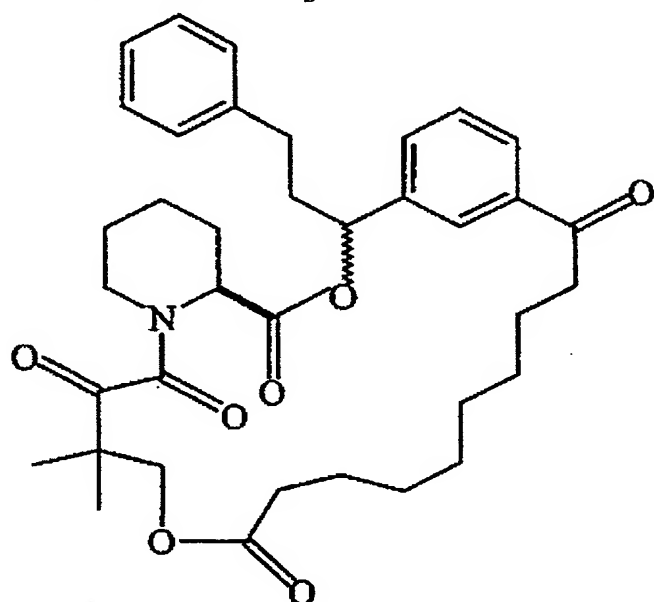


XI

【表9】

表VIII

化合物	構造
32	R = フェニル
33	R = N(アリル) ₂
34	

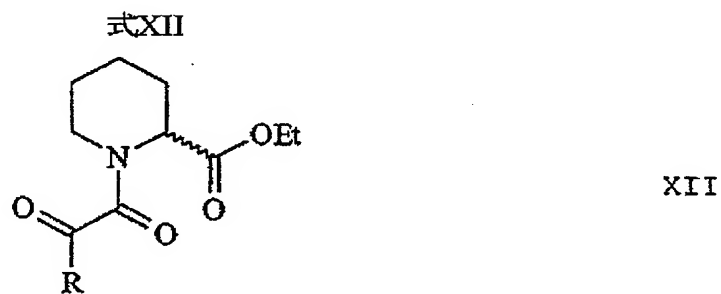


【0069】

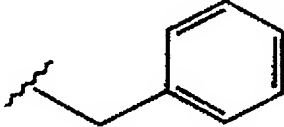



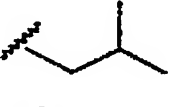

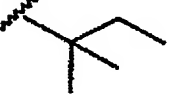
化合物35～55

引用により本願明細書に組み入れられるホルト等のBioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol.4, No.2, pp.315-320, 1994は、式XIIおよび表IX～XIによって表される例示的なピペコリン酸誘導体を開示する。

【化50】

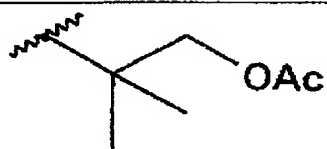
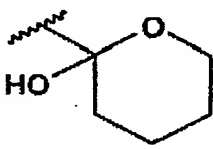
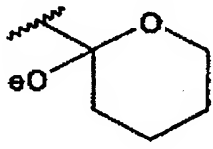
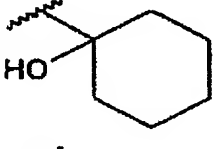
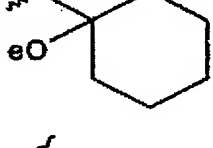
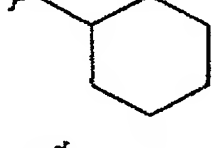
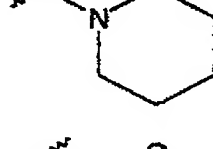
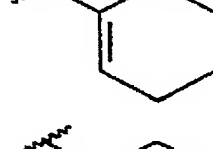
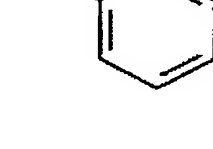


【表10】

化合物	表IX 構造
35	
36	R= 
37	R= 
38	R= 
39	R= 
40	R= 
41	R= 

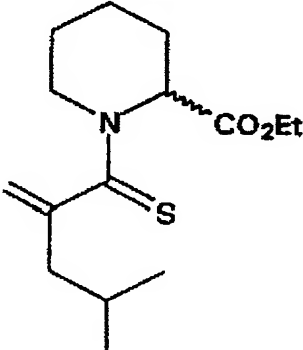
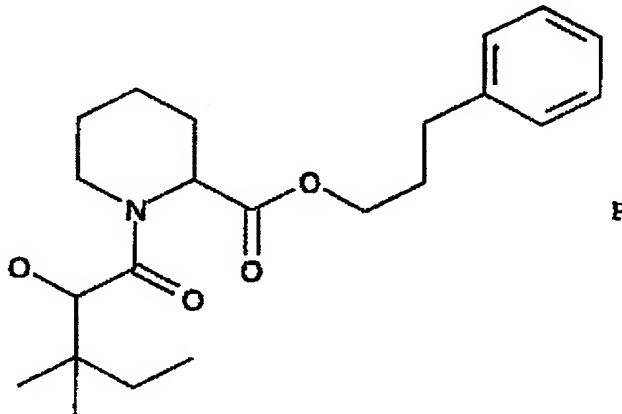
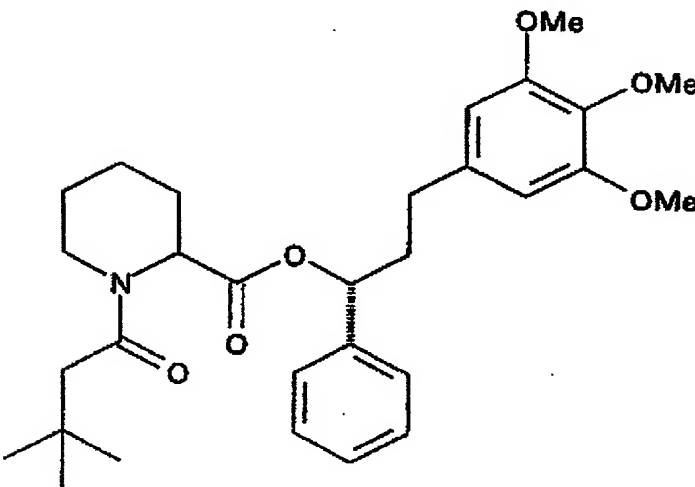
【0070】

【表11】

化合物	構造
42	
43	R= 
44	R= 
45	R= 
46	R= 
47	R= 
48	R= 
49	R= 
50	R= 

【0071】

【表12】

化合物	構造
51	
52	
53	

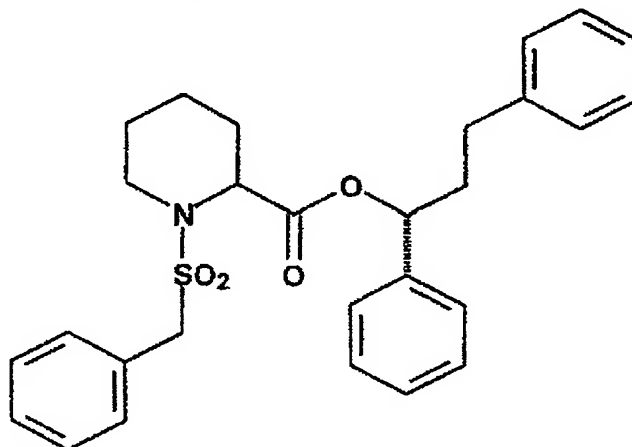
【0072】

【表13】

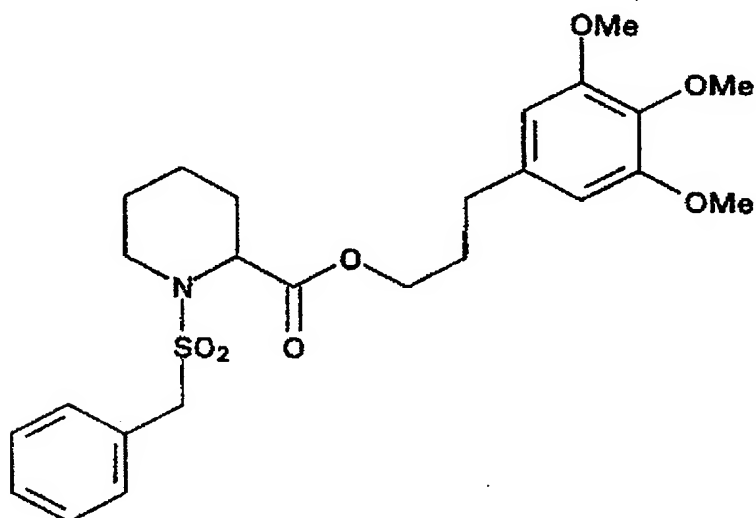
化合物

構造

54



55



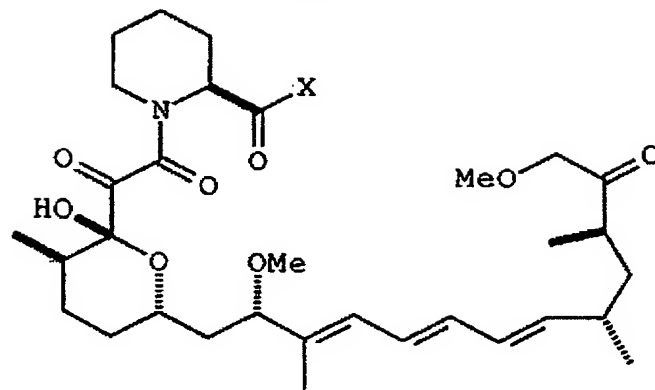
【0073】

化合物56～68

引用により本願明細書に組み入れられるホルト等のBioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol.3, No.10, pp.1977-1980, 1993は、式X I I IおよびX I V並びに表X I I～X I Vによって表される例示的なピペコリン酸誘導体を開示する。

【化51】

式XIII



XIII

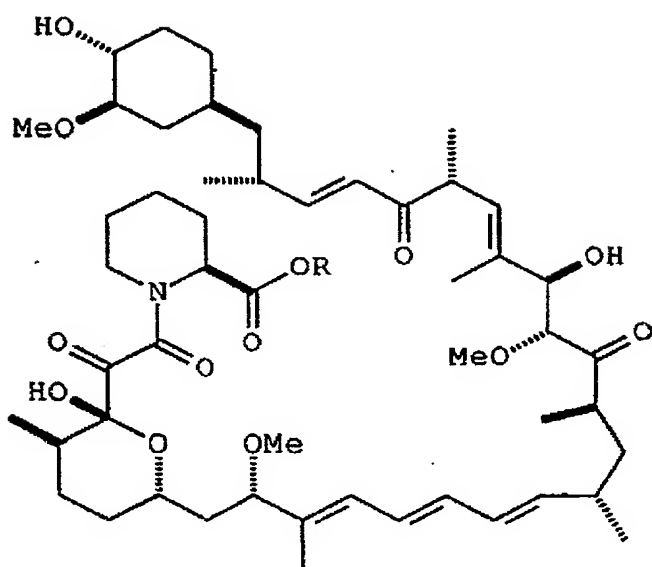
【表14】

化合物	表XII 構造
56	X= OH
57	X= OMe
58	X= Oi Pr
59	X= OBn
60	X= OCH MePh
61	X= OCH ₂ CHCHPh
62	X= OCH ₂ CH ₂ CH ₂ (3, 4-OMe ₂)Ph
63	X= NHBn
64	X= NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ Ph

【0074】

【化52】

式XIV



XIV

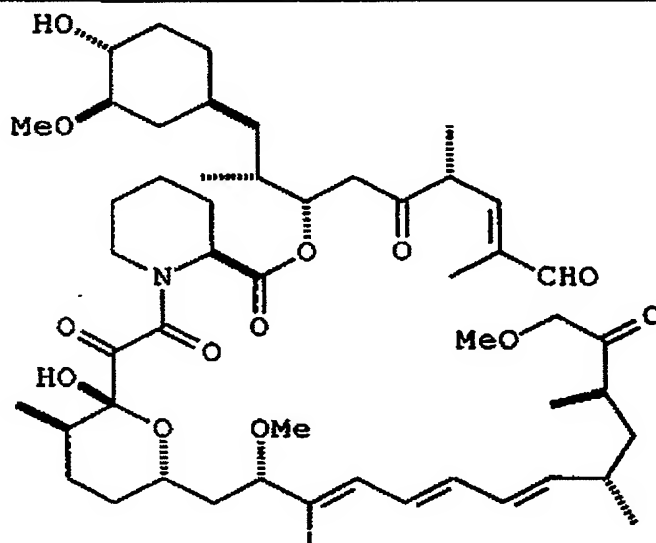
【表15】

表XIII

化合物	構造
65	R= Me
66	R= Bn

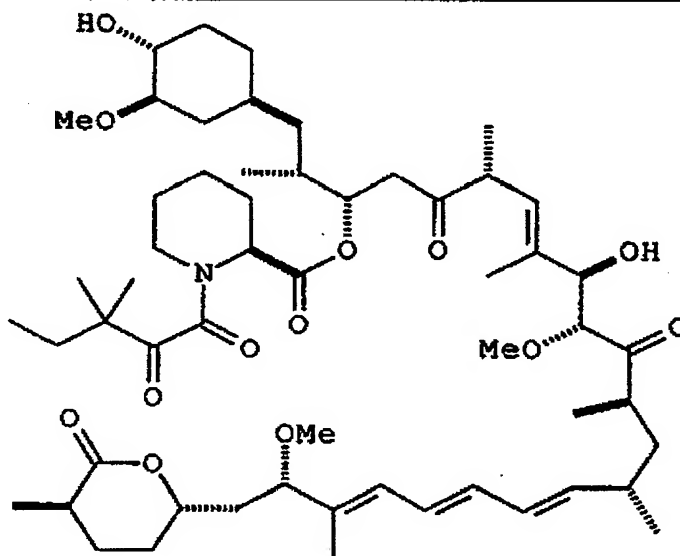
【0075】

【表16】

表XIV
構造化合物
67

【0076】

【表17】

表XIV 続き
構造化合物
68

【0077】

化合物69～83

引用により本願明細書に組み入れられるハウスケ等のJ. Med. Chem., Vol.35,

pp.4284-4296, 1992は、式XV～XVIIおよび表XV～XVIIによって表される例示的なピペコリン酸誘導体を開示する。

【化53】



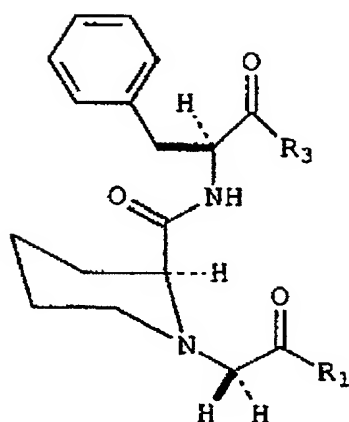
【表18】

化合物	表XV 構造
69	$n = 2$
70	$n = 2$

【0078】

【化54】

式XVI



XVI

【表19】

表XVI	
化合物	構造
71	$R_1 = m\text{-OCH}_3\text{Ph}$ $R_3 = \text{Val-O-第三ブチル}$

【0079】

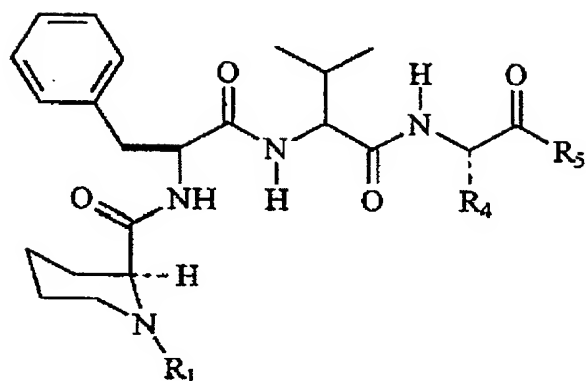
【表20】

化合物	構造
72	$R_1 = m\text{-OCH}_3\text{Ph}$ $R_3 = \text{Leu-O-第三ブチル}$
73	$R_1 = m\text{-OCH}_3\text{Ph}$ $R_3 = \text{Ileu-O-第三ブチル}$
74	$R_1 = m\text{-OCH}_3\text{Ph}$ $R_3 = \text{ヘキサヒドロ-Phe-O-第三ブチル}$
75	$R_1 = m\text{-OCH}_3\text{Ph}$ $R_3 = \text{アリルアラニン-O-第三ブチル}$
76	$R_1 = \text{B-ナフチル}$ $R_3 = \text{Val-O-第三ブチル}$

【0080】

【化55】

式XVII



XVII

【表21】

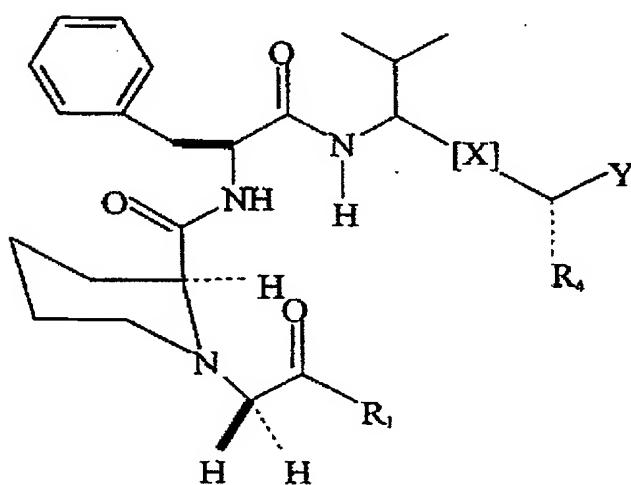
表XVII

化合物	構造
77	$R_1 = \text{CH}_2(\text{CO})-m-\text{OCH}_3\text{Ph}$ $R_4 = \text{CH}_2\text{Ph}$ $R_5 = \text{OCH}_3$
78	$R_1 = \text{CH}_2(\text{CO})-\beta\text{-ナフチル}$ $R_4 = \text{CH}_2\text{Ph}$ $R_5 = \text{OCH}_3$

【0081】

【化56】

式XVIII



XVIII

【表22】

表XVIII

化合物	構造
79	$R_1 = m-OCH_3Ph$ $X = \text{トランス}-CH=CH$ $R_4 = H$ $Y = OC(O)Ph$
80	$R_1 = m-OCH_3Ph$ $X = \text{トランス}-CH=CH$ $R_4 = H$ $Y = OC(O)CF_3$
81	$R_1 = m-OCH_3Ph$ $X = \text{トランス}-CH=CHI$ $R_4 = -$ $Y = -$
82	$R_1 = m-OCH_3Ph$ $X = \text{トランス}-CH=CH$ $R_4 = H$ $Y = OCH_2CH=CH_2$

【0082】

【表23】

化合物	構造
83	$R_1 = m-OCH_3Ph$ $X = C=O$ $R_4 = H$ $Y = Ph$

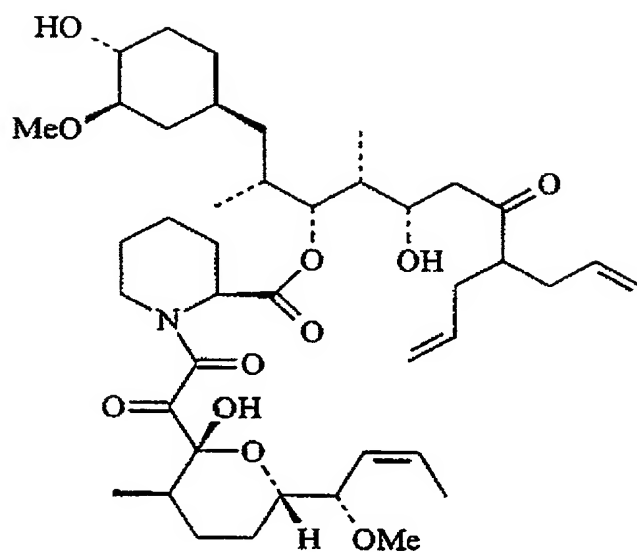
【0083】

化合物84

引用により本願明細書に組み入れられるティーギュ等のBioorganic & Med. Chem. Letters, Vol.4, No.13, pp.1581-1584, 1994は、式XIXによって表される例示的なピペコリン酸誘導体を開示する。

【化57】

式XIX



XIX

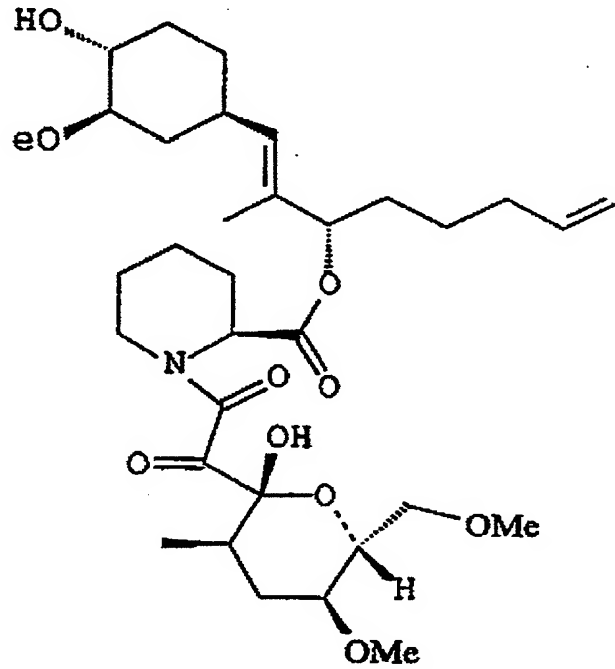
SLB506

【0084】

化合物85～88

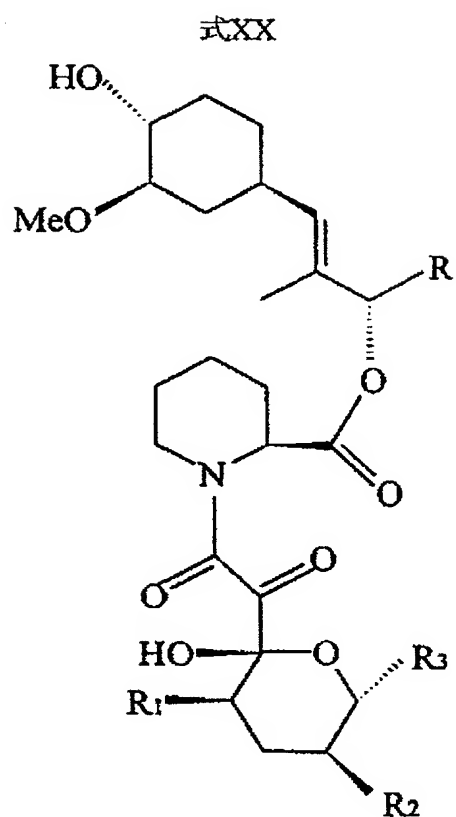
引用により本願明細書に組み入れられるストックス等のBioorganic & Med. Chem. Letters, Vol.4, No.12, pp.1457-1460, 1994は、式XX並びに表XIXおよびXXによって表される例示的なピペコリン酸誘導体を開示する。

【表24】

表XIX
構造化合物
85

【0085】

【化58】



XX

【表25】

化合物	表XX 構造
86	$R_1 = H$ $R_2 = OMe$ $R_3 = CH_2OMe$
87	$R_1 = H$ $R_2 = H$ $R_3 = H$
88	$R_1 = Me$ $R_2 = H$ $R_3 = H$

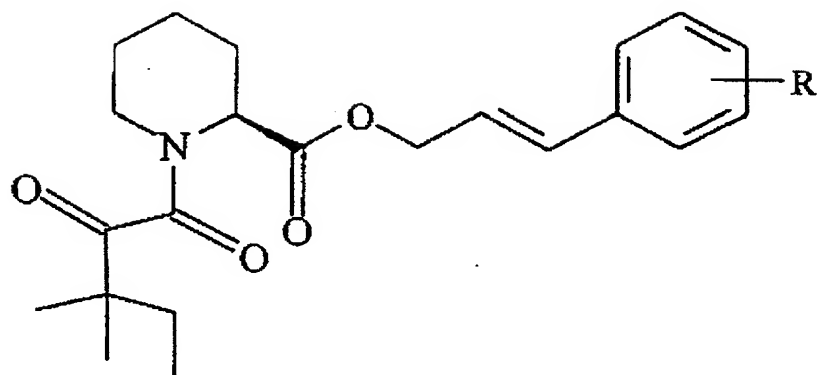
【0086】

化合物89～110

さらなる例示的なピペコリン酸誘導体は、式XXI～XXVおよび表XXI～XXVによって表される。

【化59】

式XXI



XXI

【表26】

化合物	表XXI 構造
89	R = 3, 4-ジクロロ

【0087】

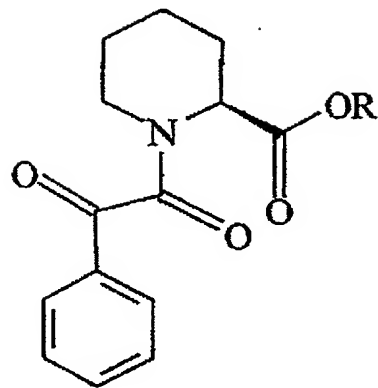
【表27】

化合物	構造
90	R = 3, 4, 5-トリメトキシ
91	R = H
92	R = 3-(2, 5-ジメトキシ)フェニルプロピル
93	R = 3-(3, 4-メチレンジオキシ)フェニルプロピル

【0088】

【化60】

式XXII



XXII

【表28】

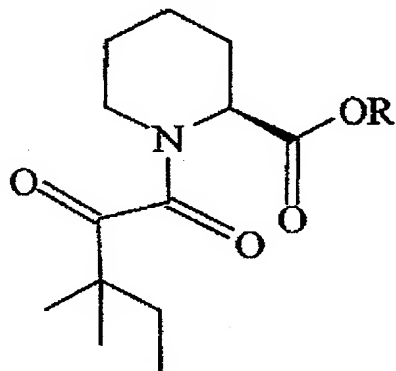
表XXII

化合物	構造
94	R= 4-(p-メトキシ)ブチル
95	R= 3-フェニルプロピル
96	R= 3-(3-ピリジル)プロピル

【0089】

【化61】

式XXIII



XXIII

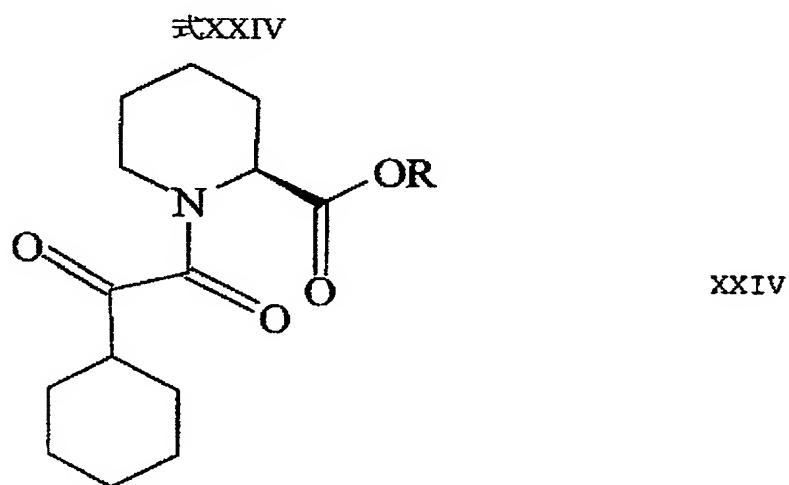
【表29】

表XXIII

化合物	構造
97	R = 3-(3-ピリジル)プロピル
98	R = 1,7-ジフェニル-4-ヘプチル
99	R = 4-(4-メトキシ)ブチル
100	R = 1-フェニル-6-(4-メトキシフェニル)-4-ヘキシル
101	R = 3-(2,5-ジメトキシ)フェニルプロピル
102	R = 3-(3,4-メチレンジオキシ)フェニルプロピル
103	R = 1,5-ジフェニルペンチル

【0090】

【化62】



【表30】

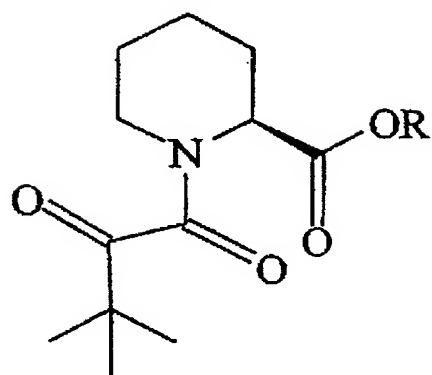
表XXIV

化合物	構造
104	R = 4-(4-メトキシ)ブチル
105	R = 3-シクロヘキシルプロピル
106	R = 3-フェニルプロピル

【0091】

【化63】

式XXV



XXV

【表31】

表XXV

化合物	構造
107	R = 3-シクロヘキシルプロピル
108	R = 3-フェニルプロピル
109	R = 4-(4-メトキシ)ブチル
110	R = 1,7-ジフェニル-4-ヘプチル

【0092】

上記で示した化合物のいくつかの名称を以下の表XXVIに与える。

【表32】

表XXVI

化合物	種の名称
6	4-(4-メトキシフェニル)ブチル(2S)-1-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)アセチル]ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート
7	4-(4-メトキシフェニル)ブチル(2S)-1-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)アクリロイル]ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート

【0093】

【表33】

化合物 種の名称

- | | |
|----|--|
| 8 | 4-(4-メトキシフェニル)ブチル(2S)-1-[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)プロパノイル]ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート |
| 9 | 4-(4-メトキシフェニル)ブチル(2S)-1-[2-オキソ-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)アセチル]ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート |
| 11 | 3-シクロヘキシルプロピル(2S)-1-(3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート |
| 12 | 3-フェニルプロピル(2S)-1-(3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート |
| 13 | 3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)プロピル(2S)-1-(3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート |
| 14 | (1R)-2, 2-ジメチル-1-フェネチル-3-ブテニル(2S)-1-(3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート |
| 15 | (1R)-1, 3-ジフェニルプロピル(2S)-1-(3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート |
| 16 | (1R)-1-シクロヘキシル-3-フェニルプロピル(2S)-1-(3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート |
| 17 | (1S)-1, 3-ジフェニルプロピル(2S)-1-(3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート |

【0094】

【表34】

化合物 種の名称

- | | |
|----|---|
| 18 | (1S)-1-シクロヘキシル-3-フェニルプロピル(2S)-1-(3,3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)ヘキサヒドロ-2-ピリジンカルボキシレート |
| 19 | (22aS)-15,15-ジメチルパーヒドロピリド[2,1-c][1,9,4]ジオキサザシクロノナデシン-1,12,16,17-テトラオン |
| 20 | (24aS)-17,17-ジメチルパーヒドロピリド[2,1-c][1,9,4]ジオキサザシクロヘニコシン-1,14,18,19-テトラオン |
| 35 | エチル1-(2-オキソ-3-フェニルプロパノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 36 | エチル1-ピルボイル-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 37 | エチル1-(2-オキソブタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 38 | エチル1-(3-メチル-2-オキソブタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 39 | エチル1-(4-メチル-2-オキソペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 40 | エチル1-(3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 41 | エチル1-(3,3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート |

【0095】

【表35】

化合物 種の名称

- | | |
|----|--|
| 42 | 4-[2-(エチルオキシカルボニル)ピペリジノ]-2, 2-ジメチル-3, 4-ジオキソブチルアセテート |
| 43 | エチル1-[2-(2-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-2-ピラニル)-2-オキソアセチル]-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 44 | エチル1-[2-(2-メトキシテトラヒドロ-2H-2-ピラニル)-2-オキソアセチル]-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 45 | エチル1-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-オキソアセチル]-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 46 | エチル1-[2-(1-メトキシシクロヘキシル)-2-オキソアセチル]-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 47 | エチル1-(2-シクロヘキシル-2-オキソアセチル)-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 48 | エチル1-(2-オキソ-2-ピペリジノアセチル)-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 49 | エチル1-[2-(3, 4-ジヒドロ-2H-6-ピラニル)-2-オキソアセチル]-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 50 | エチル1-(2-オキソ-2-フェニルアセチル)-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 51 | エチル1-(4-メチル-2-オキソ-1-チオキソペンチル)-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 52 | 3-フェニルプロピル1-(2-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート |

【0096】

【表36】

化合物 種の名称

- | | |
|----|--|
| 53 | (1R)-1-フェニル-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)プロピル
1-(3, 3-ジメチルブタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 54 | (1R)-1, 3-ジフェニルプロピル1-(ベンジルスルホニル)-2-
ピペリジンカルボキシレート |
| 55 | 3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)プロピル1-(ベンジルスルホニ
ル)-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 56 | 1-(2-[(2R, 3R, 6S)-6-[(2S, 3E, 5E, 7E, 9S, 11R)-
2, 13-ジメトキシ-3, 9, 11-トリメチル-12-オキソ-3, 5, 7-
トリデカトリエニル]-2-ヒドロキシ-3-メチルテトラヒドロ-2H-2
-ピラニル]-2-オキソアセチル)-2-ピペリジンカルボン酸 |
| 57 | メチル1-(2-[(2R, 3R, 6S)-6-[(2S, 3E, 5E, 7E, 9S, 11
R)-2, 13-ジメトキシ-3, 9, 11-トリメチル-12-オキソ-3,
5, 7-トリデカトリエニル]-2-ヒドロキシ-3-メチルテトラヒドロ-
2H-2-ピラニル]-2-オキソアセチル)-2-ピペリジンカルボキ
シレート |
| 58 | イソプロピル1-(2-[(2R, 3R, 6S)-6-[(2S, 3E, 5E, 7E, 9
S, 11R)-2, 13-ジメトキシ-3, 9, 11-トリメチル-12-オキシ
-3, 5, 7-トリデカトリエニル]-2-ヒドロキシ-3-メチルテトラヒド
ロ-2H-2-ピラニル]-2-オキソアセチル)-2-ピペリジンカル
ボキシレート |

【0097】

【表37】

化合物 種の名称

- 59 ペンジル1-(2-[(2R, 3R, 6S)-6-[(2S, 3E, 5E, 7E, 9S, 11R)-2, 13-ジメトキシ-3, 9, 11-トリメチル-12-オキソ-3, 5, 7-トリデカトリエニル]-2-ヒドロキシ-3-メチルテトラヒドロ-2H-2-ピラニル]-2-オキソアセチル)-2-ピペリジンカルボキシレート
- 60 1-フェニルエチル1-(2-[(2R, 3R, 6S)-6-[(2S, 3E, 5E, 7E, 9S, 11R)-2, 13-ジメトキシ-3, 9, 11-トリメチル-12-オキソ-3, 5, 7-トリデカトリエニル]-2-ヒドロキシ-3-メチルテトラヒドロ-2H-2-ピラニル]-2-オキソアセチル)-2-ピペリジンカルボキシレート
- 61 (Z)-3-フェニル-2-プロペニル1-(2-[(2R, 3R, 6S)-6-[(2S, 3E, 5E, 7E, 9S, 11R)-2, 13-ジメトキシ-3, 9, 11-トリメチル-12-オキソ-3, 5, 7-トリデカトリエニル]-2-ヒドロキシ-3-メチルテトラヒドロ-2H-2-ピラニル]-2-オキソアセチル)-2-ピペリジンカルボキシレート
- 62 3-(3, 4-ジメトキシフェニル)プロピル1-(2-[(2R, 3R, 6S)-6-[(2S, 3E, 5E, 7E, 9S, 11R)-2, 13-ジメトキシ-3, 9, 11-トリメチル-12-オキソ-3, 5, 7-トリデカトリエニル]-2-ヒドロキシ-3-メチルテトラヒドロ-2H-2-ピラニル]-2-オキソアセチル)-2-ピペリジンカルボキシレート
- 63 N2-ベンジル-1-(2-[(2R, 3R, 6S)-6-[(2S, 3E, 5E, 7E, 9S, 11R)-2, 13-ジメトキシ-3, 9, 11-トリメチル-12-オキソ-3, 5, 7-トリデカトリエニル]-2-ヒドロキシ-3-メチルテトラヒドロ-2H-2-ピラニル]-2-オキソアセチル)-2-ピペリジンカルボキシレート

【0098】

【表38】

化合物 種の名称

- 64 N2-(3-フェニルプロピル)-1-(2-[(2R, 3R, 6S)-6-[(2S, 3E, 5E, 7E, 9S, 11R)-2, 13-ジメトキシ-3, 9, 11-トリメチル-12-オキソ-3, 5, 7-トリデカトリエンル]-2-ヒドロキシ-3-メチルテトラヒドロ-2H-2-ピラニル]-2-オキソアセチル)-2-ピペリジンカルボキシレート
- 89 (E)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-プロペニル1-(3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート
- 90 (E)-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロペニル1-(3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート
- 91 (E)-3-フェニル-2-プロペニル1-(3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート
- 92 (E)-3-((3-(2, 5-ジメトキシ)-フェニルプロピル)フェニル)-2-プロペニル1-(3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート
- 93 (E)-3-(1, 3-ベンゾジオキサリ-5-イル)-2-プロペニル1-(3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート
- 94 4-(4-メトキシフェニル)ブチル1-(2-オキソ-2-フェニルアセチル)-2-ピペリジンカルボキシレート
- 95 3-フェニルプロピル1-(2-オキソ-2-フェニルアセチル)-2-ピペリジンカルボキシレート

【0099】

【表39】

化合物 種の名称

- | | |
|-----|---|
| 96 | 3-(3-ピリジル)プロピル1-(2-オキソ-2-フェニルアセチル)-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 97 | 3-(3-ピリジル)プロピル1-(3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 98 | 4-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)ブチル1-(3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 99 | 4-(4-メトキシフェニル)ブチル1-(3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 100 | 1-(4-メトキシフェネチル)-4-フェニルブチル1-(3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 101 | 3-(2, 5-ジメトキシフェニル)プロピル1-(3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 102 | 3-(1, 3-ベンゾジオキソリ-5-イル)プロピル1-(3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 103 | 1-フェネチル-3-フェニルプロピル1-(3, 3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 104 | 4-(4-メトキシフェニル)ブチル1-(2-シクロヘキシル-2-オキソアセチル)-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 105 | 3-シクロヘキシルプロピル1-(2-シクロヘキシル-2-オキソアセチル)-2-ピペリジンカルボキシレート |

【0100】

【表40】

化合物 種の名称

- | | |
|-----|--|
| 106 | 3-フェニルプロピル1-(2-シクロヘキシル-2-オキソアセチル)-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 107 | 3-シクロヘキシルプロピル1-(3, 3-ジメチル-2-オキソブタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 108 | 3-フェニルプロピル1-(3, 3-ジメチル-2-オキソブタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 109 | 4-(4-メトキシフェニル)ブチル1-(3, 3-ジメチル-2-オキソブタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート |
| 110 | 4-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)ブチル1-(3, 3-ジメチル-2-オキソブタノイル)-2-ピペリジンカルボキシレート |

【0101】

式I～XXVで表される全ての化合物は不斉中心を有し、そしてそれ故、立体異性体の混合物として、または個々のR-およびS-立体異性体として生成されることができる。個々の立体異性体は、光学活性開始材料を使用することにより、合成の幾つかの適当な工程で中間体のラセミまたは非ラセミ混合物を分割することにより、または式I～XXVで表される化合物を分割することにより得られ得る。式I～XXVで表される化合物は、個々の立体異性体並びに立体異性体の混合物（ラセミおよび非ラセミ）を包含すると理解される。好ましくは、S-立体異性体が本発明の医薬組成物および方法において使用される。

【0102】

FKBP12についての親和性

本発明の方法および医薬組成物において使用される化合物は、FK506結合タンパク、特にFKBP12についての親和性を有する。FKBPのプロリルペプチジルシスートランスイソメラーゼ活性の阻害は、この親和性の尺度として測定され得る。

【0103】

K₁試験手順

本発明の方法および医薬組成物において使用される化合物のペプチジルプロ

リルイソメラーゼ（ロタマーゼ）活性の阻害は、文献（ハーディング等、Nature, 1989, 341:758-760; ホルト等、J. Am. Chem. Soc., 115:9923-9938）において記載される既知の方法により評価されることができる。これらの値は見掛けの K_i' として得られ、そして表 XXVII I において代表化合物について表される。

モデル基質、N-スクシニル-L-Ala-L-Ala-Pro-Phe-p-ニトロアニリド中のアラニン-プロリン結合のシストランス異性化は、キモトリプシン結合アッセイにおいて分光光度法により観測され、該アッセイは、基質のトランス体からパラニトロアニリドを放出する。異なる濃度の阻害剤の添加により引き起こされるこの反応の阻害が決定され、そしてデータは阻害剤濃度の関数としての一次速度定数における変化として分析されて、見掛けの K_i 値を与える。

プラスチックキューベット中に、氷冷アッセイバッファ（25 mM HEPES、pH 7.8、100 mM NaCl）950 ml、FKBP（10 mM Tris-Cl pH 7.5 中で 2.5 mM、100 mM NaCl、1 mM ジチオスレイトール）10 ml、キモトリプシン（1 mM HCl 中で 50 mg/ml）25 ml およびジメチルスルホキシド中の様々な濃度での試験化合物 10 ml を添加する。反応は、基質（スクシニル-L-Ala-Phe-Pro-Phe-p-ニトロアニリド、トリフルオロエタノール中の 2.35 mM LiCl 中で 5 mg/ml）5 ml の添加により開始される。

時間に対する 390 nm での吸光度が、分光光度計を使用して 90 秒間観測され、そして速度定数が、時間データファイルに対する吸光度から決定される。

【0104】

【表 41】

表XXVII

インビトロ試験結果—式I~XXV

化合物	$K_i (\mu M)$
6	140
9	13
11	170
12	250
13	25
15	17
19	12
36	>10,000
41	1300
50	>10,000
89	1800
90	28
91	39
92	75
93	70
94	165
95	740
96	725
97	130
98	30
99	60
100	15
101	12
102	120
103	20
104	103
105	760
106	210

【0105】

【表42】

表XXVII(続き)

化合物	$K_i (\mu M)$
107	32
108	2
109	24
110	5

【0106】

投与方法

効果的に視覚損失を治療するまたは視覚再生を促進するために、本発明の方法および医薬組成物において使用される化合物は、標的範囲に容易に影響しなければならない。これらの目的のために、本化合物は好ましくは、[皮膚に局所的に]投与される。

【0107】

投与量

本活性成分化合物の約0.1mgないし約10,000mgの単位での投与水準は、上記状態の治療において有用であり、好ましい水準は、約0.1mgないし約10,000mgである。いずれかの特定の患者についての特別な投与水準は、用いられる特定化合物の活性；患者の年齢、体重、一般的健康状態、性別および食物；投与の時間；排泄率；薬剤の組合せ；治療される特定疾病の重症度；並びに投与の形態を含む様々な因子に依存して変化する。典型的に、インビトロ投与量—効果結果は、患者への投与のための適切な投与量についての有用な指針を与える。動物モデルにおける研究もまた有用である。適切な投与水準を決定するための考慮は、従来技術において良く知られている。

本化合物は、他の毛髪再生剤と共に投与されることができる。他の毛髪再生剤についての特定の投与水準は、前述の因子および薬剤の組合せの有効性に依存する。

【0108】

実施例

以下の実施例は本発明の説明であり、そしてそれらに限定することを意図しない。他に示されない限り、全ての百分率は最終組成物の100重量%に基づく。

【0109】

実施例1

3-フェニル-1-プロピル(2S)-1-(3,3-ジメチル-1,2-ジオキソペンチル)-2-ピロリジンカルボキシレートの合成(1)
メチル(2S)-1-(1,2-ジオキソ-2-メトキシエチル)-2-ピロリ

ジンカルボキシレート

乾燥塩化メチレン中のL-プロリンメチルエステルヒドロクロライド (3.08 g、18.60 mmol) の溶液を0℃に冷却し、そしてトリエチルアミン (3.92 g、38.74 mmol、2.1当量) で処理した。形成したスラリーを窒素雰囲気下で15分間攪拌した後、塩化メチレン (45 ml) 中のメチルオキサリルクロライド (3.20 g、26.12 mmol) の溶液を滴下添加した。生じた混合物を0℃で1.5時間攪拌した。濾過して固形分を除去した後、有機相を水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮した。粗残渣を、ヘキサン中の50%酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムで精製して、赤みを帯びた油状物として生成物3.52 g (88%) を得た。シーストランスアミド回転異性体の混合物であり、該トランス回転異性体に対するデータを与える。¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.93 (dm, 2H) ; 2.17 (m, 2H) ; 3.62 (m, 2H) ; 3.71 (s, 3H) ; 3.79、3.84 (s, 3H全体) ; 4.86 (dd, 1H, J=8.4、3.3)。

【0110】メチル (2S) -1-(1,2-ジオキソ-3,3-ジメチルペンチル) -2-ピロリジンカルボキシレート

テトラヒドロフラン (THF) 30 ml 中のメチル (2S) -1-(1,2-ジオキソ-2-メトキシエチル) -2-ピロリジンカルボキシレート (2.35 g、10.90 mmol) の溶液を-78℃に冷却し、そしてTHF中の1,1-ジメチルプロピルマグネシウムクロライドの1.0M溶液14.2 mlで処理した。生じた均質混合物を-78℃で3時間攪拌した後、該混合物を飽和塩化アンモニウム (100 ml) に注ぎ、そして酢酸エチル中に抽出した。有機相を水で洗浄し、乾燥し、そして濃縮し、そして溶媒の除去により得られた粗物質を、ヘキサン中の25%酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムで精製して、無色油状物としてオキサメート2.10 g (75%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.88 (t, 3H) ; 1.22、1.26 (s、各々3H) ; 1.75 (dm, 2H) ; 1.87~2.10 (m, 3H) ; 2.23 (m, 1H) ; 3.54 (m, 2H) ; 3.76 (s, 3H) ; 4.52 (dm, 1H, J=8.

4, 3, 4)。

【0111】

(2S)-1-(1, 2-ジオキソ-3, 3-ジメチルペンチル)-2-ピロリジンカルボン酸の合成

メチル(2S)-1-(1, 2-ジオキソ-3, 3-ジメチルペンチル)-2-ピロリジンカルボキシレート(2.10g、8.23mmol)、1N・LiOH(15ml)およびメタノール(50ml)の混合物を、0℃で30分間および室温で一晩攪拌した。該混合物を1N・HClでpH1に酸性化し、水で希釈し、そして塩化メチレン100ml中に抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、そして濃縮して、さらに精製することを必要としないスノーホワイトの固形分1.73g(87%)を得た。¹H-NMR(CDCI₃): d 0.87(t、3H); 1.22、1.25(s、各々3H); 1.77(dm、2H); 2.02(m、2H); 2.17(m、1H); 2.25(m、1H); 3.53(dd、2H、J=10.4、7.3); 4.55(dd、1H、J=8.6、4.1)。

【0112】

3-フェニル-1-プロピル(2S)-1-(3, 3-ジメチル-1, 2-ジオキソペンチル)-2-ピロリジンカルボキシレート(1)

塩化メチレン(20ml)中の(2S)-1-(1, 2-ジオキソ-3, 3-ジメチルペンチル)-2-ピロリジンカルボン酸(600mg、2.49mmol)、3-フェニル-1-プロパノール(508mg、3.73mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(822mg、3.98mmol)、カンファスルホン酸(190mg、0.8mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(100mg、0.8mmol)の混合物を、窒素雰囲気下で一晩攪拌した。該反応混合物をセライトを通して濾過して固形分を除去し、そして真空下で濃縮し、そして粗物質をフラッシュカラム(ヘキサン中の25%酢酸エチル)上で精製して、無色油状物として実施例1の720mg(80%)を得た。¹H-NMR(CDCI₃): d 0.84(t、3H); 1.19(s、3H); 1.23(s、23); 1.70(dm、2H); 1.98(m、5H); 2.22(m、1

H) ; 2. 64 (m、2H) ; 3. 47 (m、2H) ; 4. 14 (m、2H) ;
4. 51 (d、1H) ; 7. 16 (m、3H) ; 7. 26 (m、2H)

【0113】

図1. GPI1046は、網膜虚血後の変性に対して網膜ガングリオン細胞を保護する。

網膜ガングリオン細胞は、それらの外側膝状体核中にフルオロ金 (fluorogold) を両側注射することにより、成熟したラットにおいて逆行標識した。健常ラット網膜中の標識したガングリオン細胞は、暗い背景に対して白い輪郭として示される (図1A)。眼内圧が動脈の血圧を超えるまで、通常の生理食塩水溶液を各々の眼の網膜の硝子体腔に注入することにより、完全な網膜性虚血が生じた。虚血経験28日後に、網膜ガングリオン細胞の広範囲な変性がフルオロ金標識された細胞の密度における大きな減少によって証明された (図1B)。前記虚血経験の1時間前のGPI1046の投与 (10mg/kg、皮下注射)、および続く4日間の10mg/kg/日での投与は、傷つき易いガングリオン細胞母集団の大きな比率の認識可能な保護を生じた。

【0114】

図2. GPI1046は、網膜虚血後の視神経軸索およびミエリンの変性を予防する。

同一の網膜虚血の場合からの視神経の調査は、GPI1046が虚血性変性からの視神経要素の劇的な保護を生じることを明示した。エポンに包埋された視神経の横断面のトルイジンブルー染色は、健常ラットの視神経におけるミエリン鞘 (白色環) および視神経軸索 (黒色中心) の詳細を明示した。1時間の網膜虚血経験28日後に試験された賦形剤処理の場合からの視神経は、視神経軸索の減少した密度および多数の変性したミエリン像の出現 (明るい白色で満たされた環) により特徴付けられる。GPI1046での治療は、変性から大部分の視神経軸索を保護し、そしてまた変性したミエリン像の密度を劇的に減少した。

【0115】

図3. GPI1046は、視神経離断後の網膜ガングリオン細胞死に対して中程度の保護を与える。

眼球から5mmの視神経の完全な離断は、網膜ガングリオン細胞の大きな変性を生じさせて、傷害90日後に、健常ガングリオン細胞母集団の $>87\%$ の損失を示した(表1)。僅かに助かりフルオロ金で前標識されたガングリオン細胞(大きい白色の像)が、賦形剤処理の場合に、変性細胞の残骸を消化しそしてフルオロ金標識を取り込む多数の小さいミクログリア細胞の母集団の間に存在する(図3A)。14日間のGPI1046での治療は、離断後90日に生存した網膜ガングリオン細胞の密度において、小さいが有意でない増加を生じたが(表1)、しかし、離断後最初の28日間のGPI1046での治療は、傷つき易いガングリオン細胞母集団の 12.6% の中程度であるが有意な保護を生じた(表1、図3B)。

【0116】

図4. GPI1046治療期間は、離断後の視神経軸索変性の過程に有意な影響を及ぼす。

前記同じ場合からの視神経の近位断端における視神経軸索密度の調査は、GPI1046治療により得られるさらに劇的な保護を明示した。離断90日後、ほとんどのガングリオン細胞軸索が視神経内に残らず(図4B)、健常な母集団の 5.6% のみを示した。軸索の損失は、網膜ガングリオン細胞の死、および少数の生存しているガングリオン細胞母集団の $\sim 70\%$ の軸索の、網膜自体への後退または“退化”の双方に反映する(表1)。視神経離断後の最初の14日間のGPI1046での治療は、視神経軸索の小さいが有意な 5.3% の保護を生じた(図4D、表A)。しかし、28日間のGPI1046の同じ投与量での治療は、助かった網膜ガングリオン細胞の大部分(81.4%)について視神経軸索の保護を生じた(図4C、表A)。

【0117】

図5. GPI1046治療は、ガングリオン細胞本体よりも視神経軸索により大きな効果を生じる。

このことをまとめた図は、図3のガングリオン細胞保護からのデータおよび視神経軸索保護のより高い倍率の顕微鏡写真に示される(図5A & B、上部パネル)。GPI1046での28日の治療は、大きい、そして特に中程度および小さ

い径の視神経軸索の密度における有意な増加を生じた（図5 C & D、下部パネル）。

【0118】

図6. 視神経離断後の28日間のGPI1046治療は、近位断端におけるミエリン変性を阻害する。

ミエリン塩基性タンパク質免疫組織化学は、健常視神経中のミエリン化された軸索の束（より暗く標識された‘島部’）を標識する（図6 A、左上）。離断90日後に、ミエリンの広範囲な変性が賦形剤治療の場合において示され、束組織の損失および多数で大きく密な変性ミエリン像の出現により特徴付けられる（図6 B、右上）。視神経離断後の最初の14日間のGPI1046での治療は、ミエリン変性の様子を変化させず（図6 C、左下パネル）、そしてミエリン密度における有意でない1.6%の定量的回復を与えた（表A）。視神経離断後の最初の28日間を通したGPI1046治療期間の延長は、視神経の近位断端におけるミエリン塩基性蛋白質についての束染色パターンの劇的な保存を生じ、そして変性したミエリン像の密度を減少させ（図6 D、右下パネル）、ミエリン密度の70%の回復を示した（表A）。

【0119】

図7. FKB P-12免疫組織化学は、視神経繊維束の間に位置しミエリンを産生する寡突起膠細胞（繊維状突起を有する大きい暗い細胞）、およびまた幾つかの視神経軸索を標識する。

【0120】

図8. 視神経離断後28日間のGPI1046治療は、遠位断端におけるミエリン変性を阻害する。

視神経の完全な離断は、遠位部分（ганグリオン細胞本体から分離された軸索部分）の変性、それらのミエリン鞘の変性を導く。離断90日後（図8 B）に、ミエリン塩基性タンパク質免疫組織化学は、束組織（健常視神経中に存在する、図8 A）のほぼ全体の損失および多数の密な変性ミエリン像の存在を明示する。定量化は、離断された遠位断端の断面積の31%、およびそのミエリンのほぼ1/2の損失を明示する（表A）。離断後の最初の14日間のGPI1046での

治療は遠位断端の収縮に対して保護しなかったが、しかし、変性ミエリン像の密度は高いまま残存したけれども、ミエリンの密度を僅かに増加した（図8C、表A）。最初の28日間を通したGPII046治療は、ミエリン標識の束パターンの劇的な保護を生じ、変性ミエリン像の密度を減少させ、離断された神経の遠位断端の断面収縮を予防し、そしてミエリン水準を健常レベルの～99%に維持した（図8D、表A）。

【0121】

図9. ストレプトゾトシン誘発糖尿病の発症8週間後に始めたGPII046治療での28日間治療は、内側および外側の網膜における血管新生の程度を低下させ、そして内核層（INL）およびガングリオン細胞層（GCL）中のニューロンを変性から保護する。

クレシルバイオレット染色された周縁網膜部分のネガ画は、三つの細胞層における核周辺を明示する（図9A）。賦形剤のみを投与されたストレプトゾトシン処置動物の網膜（図9B）は、ONLおよびINLからの細胞の損失、外部網状層（ONLとINLとの間の暗い領域）の減少した厚さ、およびINL、OPL、ONLおよび光受容体層（PR、ONLの上の灰色の不明瞭な領域）における網膜血管（大きい黒い環状の外形）の寸法および密度における劇的な増加を示した。GPII046治療は、PR、ONL、OPLおよびINLにおける血管新生を減少させた（即ち、血管の増殖を予防した。）。GPII046はONLにおけるニューロンの損失に対する保護を示さなかったけれども、ストレプトゾトシン／賦形剤治療した対照と比較して、INLおよびGCLの双方における神経の損失を減少させることを示した。

【0122】

実施例2

インビボ網膜ガングリオン細胞および視神経軸索試験

視神経に対する機械的損傷をシミュレーションするために、手術による視神経離断を利用した視力損失モデルにおいて、網膜ガングリオン細胞および視神経軸索における変性の減少または予防の程度を決定した。網膜ガングリオン細胞神経保護および視神経軸索密度についての幾つかのニューロイムノフィリンFKBP

リガンドの効果を、14日および28日のニューロイムノフィリンFKBPリガンド治療を比較して実験的に決定した。網膜ガングリオン細胞および視神経軸索についてのニューロイムノフィリンFKBPリガンドでの治療効果は相関した。

【0123】

手術手順

成熟した雄のスプラグューダウレイ (Sprague Dawley) ラット (3月齢、225～250グラム) を、ケタミン (87mg/kg) およびキシラジン (13mg/kg) の混合物で麻酔した。網膜ガングリオン細胞を、LGNd (4.5ミリメートル後位β、3.5ミリメートル外側、4.6ミリメートル硬膜下) の座標で、蛍光逆行移送マーカー、フルオロー金 (FG、生理食塩水中2.5%溶液0.5マイクロリットル) の両側固定注射により前標識した。4日後、FG標識したラットに、眼窩の4～5ミリメートル後方の顕微手術による両側眼窩内視神経離断について2回目の手術を行った。

実験動物は、一群当たり6匹のラット (眼球12個) からなる六つの実験群に分けた。一つの群は、ニューロイムノフィリンFKBPリガンド (PEG賦形剤中で1kg当たり1日当たり10ミリグラムの皮下注射 (20%プロピレングリコール、20%エタノールおよび60%生理食塩水)) を14日間受けた。二つ目の群は、同様のニューロイムノフィリンFKBPリガンド投与を28日間受けた。各々の治療した群は、賦形剤のみでの投与を相当する14または28日受ける、相当する擬似/手術および離断の対照群を有した。

全動物は、視神経離断後90日に安楽死させ、ホルマリンで心膜により灌流した。全ての眼球および視神経根を除去した。視神経脈管構造が損傷を受けている場合、またはFGラベルが網膜上に存在しない場合は、研究から除外した。

【0124】

網膜ガングリオン細胞数

網膜を目から除去し、全載分析のために準備した。各々のグループについて、20倍率の対物レンズを使用する定量分析のために、濃密で強いFG標識を有する五つの眼球を選択した。デジタル像は、中心網膜の五つの領域 (視神経頭部に対して3～4ミリメートル外側) から得た。FGラベルした大 (>18μm)、

中 ($12 \sim 16 \mu\text{m}$)、および小 ($< 10 \mu\text{m}$) のガングリオン細胞およびミクログリアを、一つの場合当り五つの $400 \mu\text{m} \times 400 \mu\text{m}$ の範囲において、一群当り5場合計数した。

【0125】

視神経の調査

近位および遠位の視神経断端を確認し、測定し、そして30%スクロース生理食塩水に移動した。五つの神経の近位断端をブロックし、チャック(chuck)に貼り付け、そして10ミクロンの断面をクリオスタットで切断し、一組当り十断面のうちの一つを取っておいた。眼窩の後方1~2mmの領域を含む断面を、RT97ニューロフィラメント免疫組織化学について反応させた。視神経軸索密度の分析は、63倍率オイル浸漬レンズ、デジ81カメラ、およびシンプリイメージアナリシスプログラムを使用して行った。RT97陽性の視神経軸索を、一つの神経当り三つの $200 \mu\text{m} \times 200 \mu\text{m}$ の範囲で計数した。神経の範囲はまた、各々の場合について10倍率で決定した。

表AおよびBにグラフにより示されるように、ニューロイムノフィリンFKBPリガンドでの14日間の治療は、視神経離断28日後に観測される網膜ガングリオン細胞の中程度の神経保護を与えた。しかしながら、離断後90日では、ガングリオン細胞細胞母集団の5%のみが生存できる状態で残存した。

視神経離断後90日、視神経の近位断端に生き残っている軸索の数は、賦形剤単独またはニューロイムノフィリンFKBPリガンドでの14日間の治療を受けた動物の群で生存しているガングリオン細胞の数のおよそ2分の1であった。これらの結果は、離断したガングリオン細胞軸索の半分以上が視神経頭部を超えて退縮すること、および視神経離断後最初の14日の間のニューロイムノフィリンFKBPリガンドでの治療は、この退縮を阻止するに充分ではないことを示す。

表AおよびBにグラフにより示されるように、28日間の治療の間により延長されたニューロイムノフィリンFKBPリガンドでの治療は、網膜ガングリオン細胞神経保護における中程度の増加を生じた。傷つき易い網膜ガングリオン細胞母集団のおよそ12%が保護された。同様の比率($\sim 50\%$)の視神経軸索密度の保護も観察された。これらの結果は、ニューロイムノフィリンFKBPリガ

ドでの治療の期間を離断後28日まで延長することは、本質的には網膜ガングリオン細胞の全ての生存している母集団について、損傷を受けた軸索の退縮を完全に阻止するという驚くべき結果を示す。

さらなる結果を表CおよびDにおいて説明する。

【0126】

表A

視神経離断90日後の網膜ガングリオン細胞生存、視神経軸索保護およびミエリン形成についての延長されたGPII046治療の効果

【表43】

グループ	RGC 数 ¹	ON 軸索 密度 ²	ON 頭部 面積 (%類似)	保護 された RGC %	増加 された ON 軸索 密度 ³	保護された RGC 細胞群	ON 軸索 数 ⁴	ON 軸索 を持つ生存 RGC 数 %	近位視神経 ミリン鞘基性タンパク質 密度 ⁵
類似	290 ± 14.8	7600*	100%	-		120,000*	120,000	100%	普通
ONT/硬形剤	35.9 ± 2.8	428 ± 34	68%	(87%損失)		14,855	4593	30.9%	52±5.2 SEM %損失
ONT/14 日 GPI 1046	49 ± 5.3	569 ± 23	76%	5.3%	1.5X	20,275	6820	33.6%	1.6±3.0 SEM %回復
ONT/28 日 GPI 1046	67.9 ± 5.8*	1526 ± 120*	95%*	12.6%*	5.0X	28,096*	22,861*	81.4%	70±6.8 SEM %回復*

* 有意性 $P < 0.001$

400 μm × 400 μm の試料グリッド領域におけるフルオロー金標識した網

膜ガングリオン細胞（RGC）の平均密度+SEM

² 関心のある $200\mu\text{m}\times 200\mu\text{m}$ の領域におけるRT97ニューロフィラメント抗体で標識した視神経（ON）軸索の平均密度+SEM

⁴ $200\mu\text{m}\times 200\mu\text{m}$ の領域では健常ラット視神経120000RGC軸索があると推定した場合、その平均離断面積は 0.630mm^2 と予測

³ 視神経直径に対して調製した

⁴ 軸索密度とON領域を乗することにより算出した

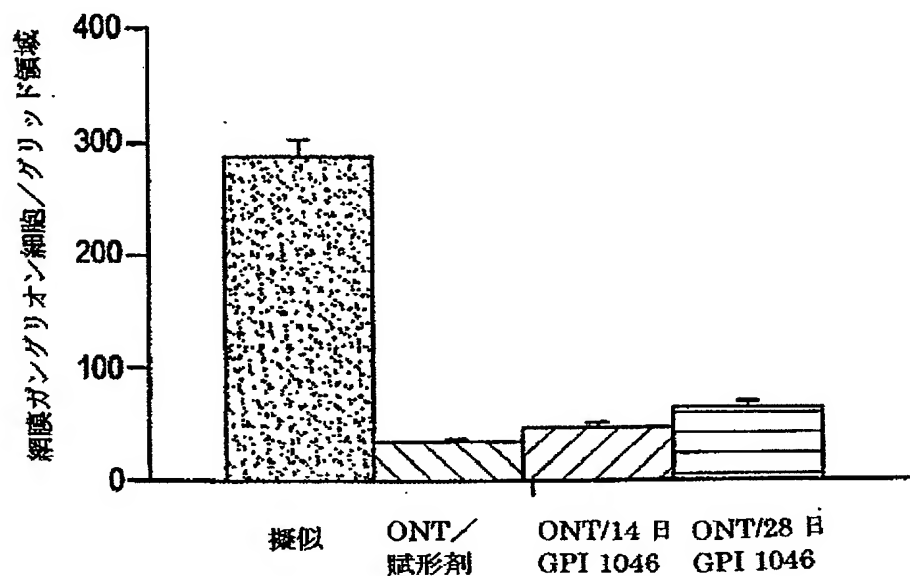
⁵ 視神経断面の%被覆面積の20倍分析から決定した

【0127】

表B

視神経離断後の網膜ガングリオン細胞についてのGPI1046の神経保護の効果

【表44】

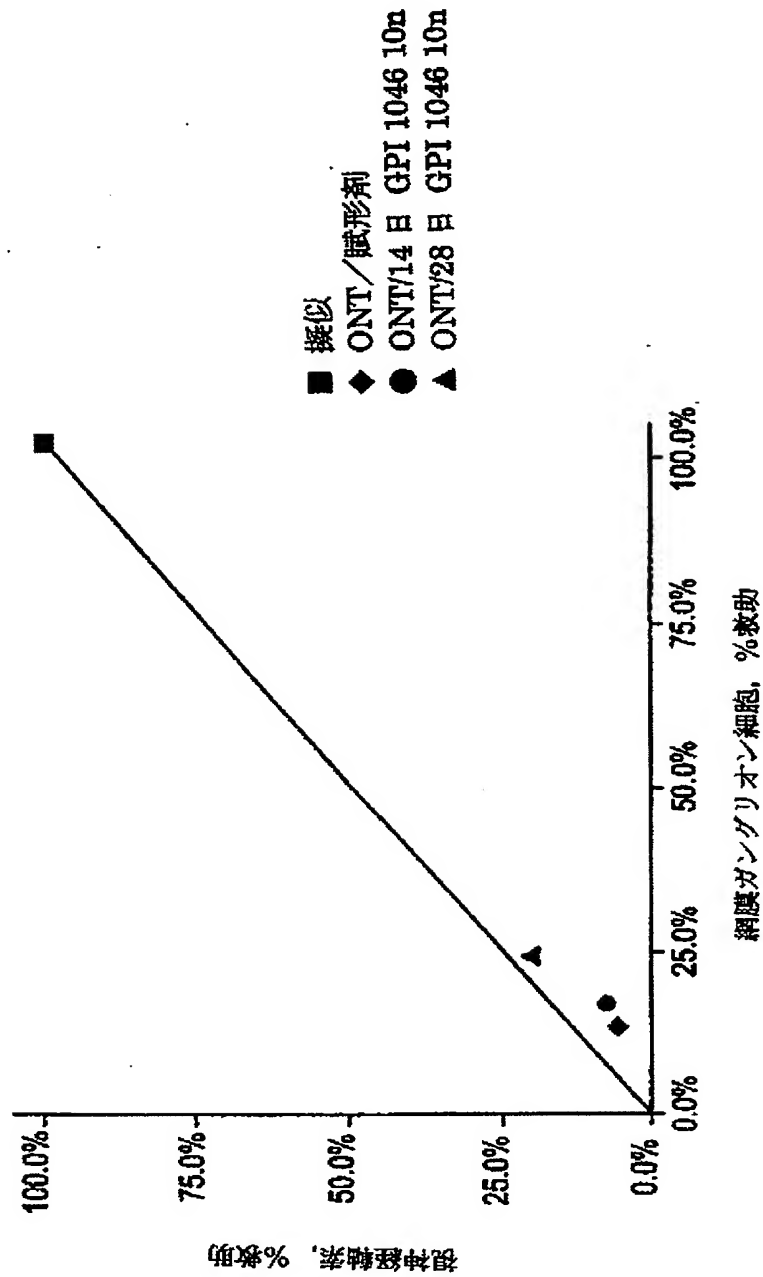


【0128】

表C

視神経離断および14または28日のGPI1046治療90日後の網膜ガングリオン細胞と視神経軸索の保護との相関

【表45】

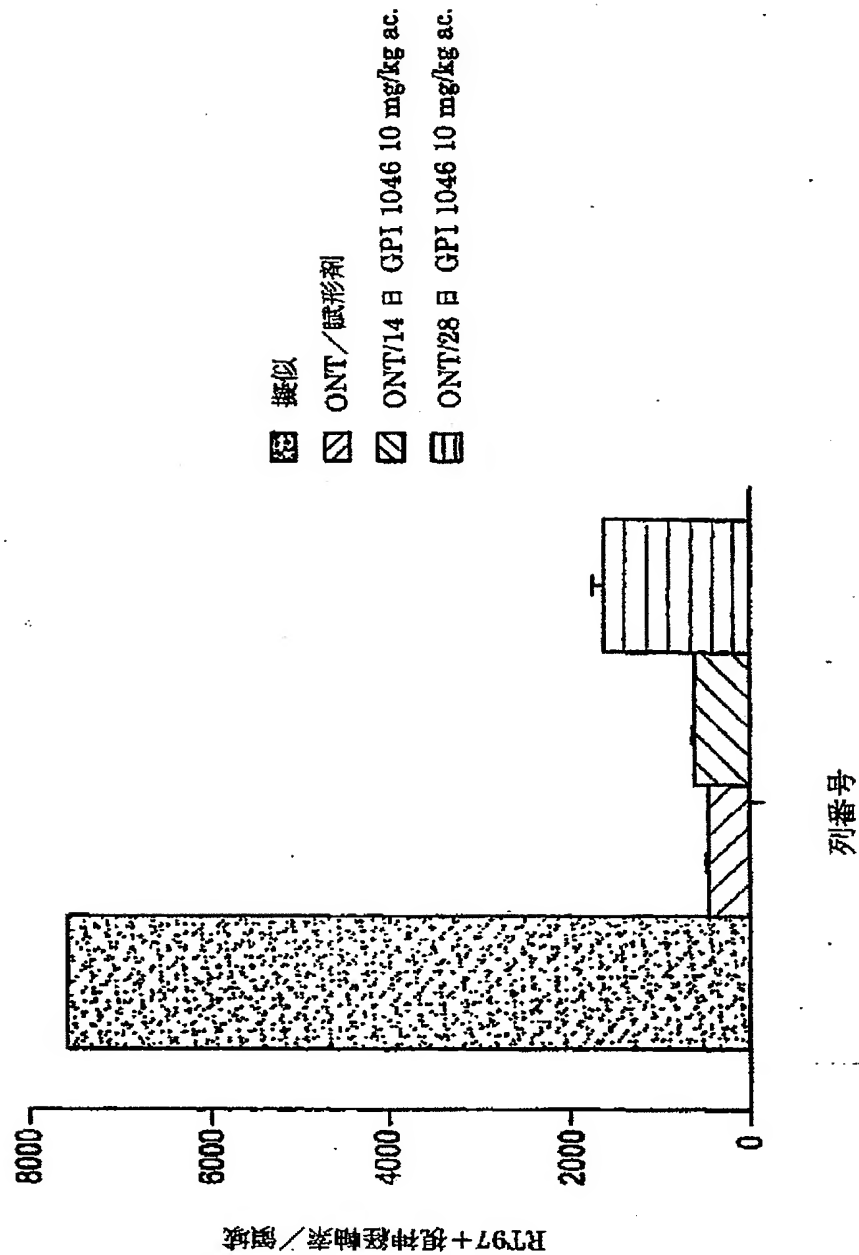


【0129】

表D

離断後の近位断端におけるGPI1046保存視神経軸索

【表46】



【0130】

実施例3

患者は斑状変性を患っている。上記で認識した誘導体、単独または他のネオプシス性因子の一つまたはそれ以上との組み合わせ、または同様のものを含む医薬組成物を該患者に投与し得る。視覚損失における減少、視覚変性の予防、および／または視覚再生の促進が治療に続いて生じることが期待される。

【0131】

実施例4

患者は緑内障を患っており、視神経円板の称状形成および神経繊維の損傷が生じている。上記で認識した誘導体、単独または他のネオプシス性因子の一つまたはそれ以上との組み合わせ、または同様のものを含む医薬組成物を該患者に投与し得る。視覚損失における減少、視覚変性の予防、および／または視覚再生の促進が治療に続いて生じることが期待される。

【0132】

実施例5

患者は手術を必要とする白内障を患っている。手術後、上記で認識した誘導体、単独または他のネオプシス性因子の一つまたはそれ以上との組み合わせ、または同様のものを含む医薬組成物を該患者に投与し得る。視覚損失における減少、視覚変性の予防、および／または視覚再生の促進が治療に続いて生じることが期待される。

【0133】

実施例6

患者は、糖尿病性網膜症、虚血性眼性神経障害、または網膜動脈もしくは静脈の閉塞に関連した網膜血行の障害または閉塞を患っている。上記で認識した誘導体、単独または他のネオプシス性因子の一つまたはそれ以上との組み合わせ、または同様のものを含む医薬組成物を該患者に投与し得る。視覚損失における減少、視覚変性の予防、および／または視覚再生の促進が治療に続いて生じることが期待される。

【0134】

実施例7

患者は網膜剥離を患っている。上記で認識した誘導体、単独または他のネオプシス性因子の一つまたはそれ以上との組み合わせ、または同様のものを含む医薬組成物を該患者に投与し得る。視覚損失における減少、視覚変性の予防、および／または視覚再生の促進が治療に続いて生じることが期待される。

【0135】

実施例 8

患者は、ブドウ膜炎または結膜炎と関連する炎症により引き起こされた組織損傷を患っている。上記で認識した誘導体、単独または他のネオプシス性因子の一つまたはそれ以上との組み合わせ、または同様のものを含む医薬組成物を該患者に投与し得る。視覚損失における減少、視覚変性の予防、および／または視覚再生の促進が治療に続いて生じることが期待される。

【0136】

実施例 9

患者は、紫外線光への慢性または急性暴露により引き起こされた光受容体傷害を患っている。上記で認識した誘導体、単独または他のネオプシス性因子の一つまたはそれ以上との組み合わせ、または同様のものを含む医薬組成物を該患者に投与し得る。視覚損失における減少、視覚変性の予防、および／または視覚再生の促進が治療に続いて生じることが期待される。

【0137】

実施例 10

患者は眼性神経障害を患っている。上記で認識した誘導体、単独または他のネオプシス性因子の一つまたはそれ以上との組み合わせ、または同様のものを含む医薬組成物を該患者に投与し得る。視覚損失における減少、視覚変性の予防、および／または視覚再生の促進が治療に続いて生じることが期待される。

【0138】

実施例 11

患者は、“ドライアイ”疾患と関連する組織傷害を患っている。上記で認識した誘導体、単独または他のネオプシス性因子の一つまたはそれ以上との組み合わせ、または同様のものを含む医薬組成物を該患者に投与し得る。視覚損失における減少、視覚変性の予防、および／または視覚再生の促進が治療に続いて生じることが期待される。

【0139】

実施例 12

網膜ガングリオン細胞軸索を視神経離断後の変性から保護することにおける、

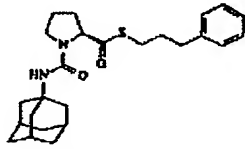
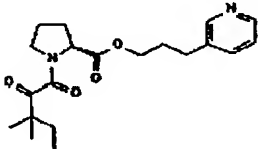
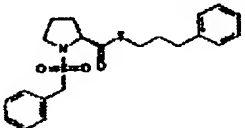
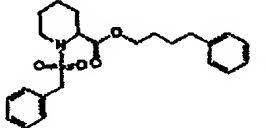
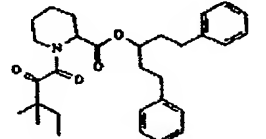
異なるイムノフィリンリガンド系列からの代表的な化合物の効能を表Eに示す。

【0140】

表E

網膜ガングリオン細胞軸索を視神経離断後の変性から保護することにおける、
異なるイムノフィリンリガンド系列からの代表的な化合物の効能

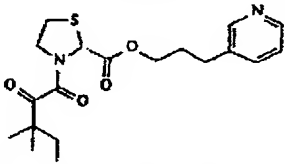
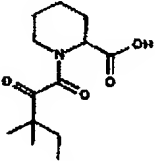
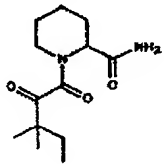
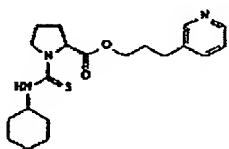
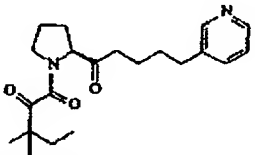
【表47】

化合物	構造	コメント	RT97+RGC 軸索密度 ON離断後14日 (保護された ON軸索 %)
B		尿素のアダマンチル チオエステル Ki ロタマーゼ= 140 nM クリアランス=? μ l/分	100.0 % \pm 5.2 SEM
A GPI 1046		エステル Ki ロタマーゼ= 7.5 nM クリアランス= 63.8 μ l/分	60.5 % \pm 8.9 SEM
C		スルホンアミド Ki ロタマーゼ= 107 nM クリアランス= 31.1 μ l/分	60.4 % \pm 3.1 SEM
D		ピペコリン酸 スルホンアミド Ki ロタマーゼ= nM クリアランス= μ l/分	58.4 % \pm 6.4 SEM
E		ピペコリン酸のエステル Ki ロタマーゼ= 20 nM クリアランス= 41.8 μ l/分	56.6 % \pm 9.4 SEM

【0141】

表E 続き

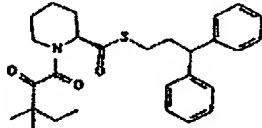
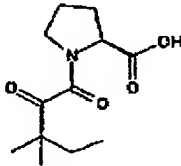
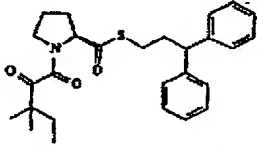
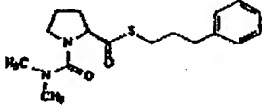
【表48】

化合物	構造	コメント	RT97+RGC 軸索密度 ON 離断後 14 日 (保護された ON 軸索 %)
F		GPI 1046 の プロリン複素環類似体 Ki ロタマーゼ= 272 nM クリアランス=? μ l/分	55.1 % \pm 5.9 SEM
G		ピペコリン酸 ジメチルケトン Ki ロタマーゼ>10,000 nM クリアランス=? μ l/分	34.0 % \pm 4.8 SEM
H		Ki ロタマーゼ= nM クリアランス=? μ l/分	30.3 % \pm 8.0 SEM
I		チオ尿素のエステル Ki ロタマーゼ= 131 nM クリアランス= 8.0 μ l/分	23.8 % \pm 5.3 SEM
J		GPI 1046 のケトン類似体 Ki ロタマーゼ= 210 nM クリアランス= 1.5 μ l/分	15.8 % \pm 4.8 SEM

【0142】

表E 続き

【表49】

化合物	構造	コメント	RT97+RGC 軸索密度 ON離断後14日 (保護された ON軸索 %)
K		ピペコリン酸 チオエステル Ki ロタマーゼ=88 nM クリアランス=4.5 µl/分	13.0 % ±4.2 SEM
L		プロリル酸 Ki ロタマーゼ>7743 nM クリアランス=5.2 µl/分	7.8 % ±3.0 SEM
M		チオエステル Ki ロタマーゼ=7 nM クリアランス=12.5 µl/分	-6.3 % ±3.9 SEM
N		Ki ロタマーゼ=722 nM クリアランス=21.9 µl/分	

【0143】

実施例13

FKBPニューロイムノフィリンリガンドGPI-1046が、網膜ガングリオン細胞の生存を増大し、そして視神経離断後の軸索退化を阻止する。

哺乳類視神経の離断は短期間の結局は実を結ばない再生を生じるが、しかし軸索形成されたニューロンの大部分は死亡し、そして多くの残存するガングリオン細胞からの軸索は視神経細胞頭部を越えて退化する。本実施例は、視神経離断後のGPI-1046の神経保護効果を調査することをもちろんだ。

成熟した雄スプラグーダウレイラット中の網膜ガングリオン細胞を、LGNdにおけるフルオロ金注射により逆行標識し、そして4日後、視神経を眼球の裏5mmで離断した。動物の群は、GPI-1046の10mg/kg/日の皮下注射または賦形剤のいずれかを28日間受けた。全ての実験動物および対照は、離断の90日後に安楽死させた。

90日のみでは、FG標識したガングリオン細胞母集団の10%が生存してい

たが、しかし、RT97ニューロフィラメント免疫組織化学で検出される通り、これらのニューロンの半分以下が視神経頭部を過ぎて延びる軸索を維持していた。GPI-1046治療は中程度の核周囲部の神経保護を生じて、ガングリオン細胞母集団の25%を助け、そして離断された神経の近位断端における実質的に全ての保護されたニューロンの軸索は保持した。これらの結果は、FKBPニューロイムノフィリンリガンドGPI-1046での治療が、CNS路への損傷後の病理学的過程における根本的な改善作用を生じることを示した。

これらの結果はまた、小分子のFKBPニューロイムノフィリンリガンドGPI-1046が、組織における神経突起成長を増大し、末梢神経再生を増大し、そして部分的な求心路遮断後のCNS内の発生を促進することを示した。

【0144】

実施例14

ニューロイムノフィリンリガンドが、ストレプトゾトシン誘発糖尿病に関連する末梢感覚神経障害からの回復を促進する。

末梢神経障害は、糖尿病患者のおよそ30～40%における、一般に衰弱させる2型糖尿病の合併症である。神経成長因子(NGF)のような神経栄養因子は、末梢神経系(PNS)の発達中および成熟したニューロンの生存を促進することが既知であり、そしてまた、糖尿病性末梢神経障害のための治療として評価されている。小分子GPI-1046のような、ニューロイムノフィリンFKBP-12の選択的なリガンドの幾つかはまた、中枢および末梢の神経系における修復および再生を促進することも表されている(Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 94, 2019-2024, 1997)。

本実施例においては、GPI-1046の可能性の高い治療効果を、ストレプトゾトシン誘発糖尿病のラットにおける感覚機能を改善するその能力について評価した。手順は、ストレプトゾトシンの一回の注射(65mg/kg、脈管内注射)を受けた雄ウイスターラットを使用することを伴う。血中グルコース濃度は、最初の3週間について毎週、および実験の最後の週について決定した。動物は、感覚神経障害の徴候について、慣用のホットプレートおよびテールフリック器具試験手順を使用して毎週評価した。6週間後、GPI-1046または賦形剤

での治療を開始した。

結果は、ホットプレートおよびテールフリック器具を使用した行動試験が、6週間、10mg/kgの皮下注射でのGPI-1046で治療した病変した動物における潜在時間の改善を示した。該結果はまた、GPI-1046が糖尿病性感覚神経障害の行動後遺症を改善し、そして糖尿病性末梢神経障害を被る患者について幾らかの軽減を与えうることを表した。

【0145】

モリスの水迷路／老化および記憶試験手順

老齢のげっ歯類は、改良T型迷路における二者選択空間識別、円形台作業における空間識別、受動的回避、放射状迷路作業、および水プールにおける空間進行を含む様々な行動作業についての能力において顕著な個々の差異を示す。

これらの作業の全てにおいて、老齢のラットまたはマウスの一部は若齢の対照動物の大部分と同じくらい良好に実行するが、一方、他の動物は、若齢の動物と比較して記憶機能における甚だしい障害を示す。例えば、フィッシャーおよび同僚は、空間進行において有意な障害を示すラットの比率は年齢と共に増加し（フィッシャー等、1991b）、全ての12月齢の8%、18月齢の45%、24月齢の53%、および全ての30月齢の90%のラットが、若齢の対象と比較して、モリスの水迷路の空間把握における障害を示すことを表した。

特に、げっ歯類の空間の学習および記憶が加齢の間に衰えることは、ヒト老年痴呆の興味のある関連した動物モデルとして、多くの調査者により認められている。海馬におけるコリン作用性機能は、げっ歯類における空間学習の要素として多方面にわたり研究されており、また、学習および記憶の障害の進行と平行した、海馬のコリン作用性機能の衰弱が注目されている。加えて、他の神経伝達物質系が空間学習に寄与し、そしてドーパミン作用性およびノルアドレナリン作用性、セロトニン作用性、並びにグルタメート作用性の系のように、年齢と共に衰えることが表されている。

また、海馬長期間電位（LTP）—誘発の年齢関連衰弱、シータリズム頻度における減少、海馬定置単位の経験依存可塑性の喪失、および海馬プロテインキナーゼCにおける減少についての報告は、単一の根底にある病理学がげっ歯類にお

ける年齢関連行動障害の原因として確認されることはできないという構想と一致する。しかしながら、老齢のげっ歯類における記憶機能を改善するために取られている様々な実験的な治療方法は、コリン作用性仮説に向けて幾らか傾いている。

モリスの水迷路は、実験動物における空間記憶の形成および保持を評価するために広く使用される。該試験は、水タンク中に水没した脱出台の位置を示すための、動物の空間視覚情報を利用する能力に依存する。タンク自身は可能な限り特有の視覚特徴を欠いており、それ故、常に形状が円形で、側面は滑らかでかつ均一なくすんだ色に保たれ、そして水は非毒性の水性着色顔料または粉乳で不透明にされる。これは、より遠方の視覚手掛かりの使用によるか、または実験者によって特別に与えられる迷路内手掛かりの使用によってのみ動物が進行することを確認にする。タンクは、動物に積極的に泳ぐことを強制する水位まで満たされている。通常のマウスおよびラットは、試験の水泳部分に対して嫌がるように反応し、脱出台に上りそしてその上に止まるので、その後、熱せられた休息ケージへと移動させる。

台が視認可能（即ち、水面より上）な場合、タンク中に置かれた動物は、台上に帰ることを素早く学習し、そして台上に攀じ登る。視認可能な台での試験はまた、実験動物が盲目で無くかつ作業を実行するに十分な動機付けおよび元気を表すことであって、老齢のげっ歯類に伴う実験において重要なこととなり得ることを促進する。台が視認不可能（即ち、水面の直下に水没する）な場合、普通の動物は、試験タンク中での方向決定のために、試験室中の遠方の視覚手掛かりを使用することを学習し、そして、タンク中に置かれたとき、台のおよその位置の方向に素早く帰り、そして、台が見付かるまで、その範囲で回っている。

動物の経路、速度、および水泳時間を、後のコンピューター分析のために天井カメラで移動して撮影した。数回の成功した試行の間にわたり、従って、空間学習は、タンク中の位置から視認不可能な台上への脱出するまでの、泳いだ距離の低下、または経過した時間として定義した。

該試験は、空間記憶の幾つかの側面を評価するために適合させることができる：
：a）手掛かり作業の把握、一つの視覚手掛かりを脱出台と直接結び付ける動物

の能力は皮質の機能に依存する（即ち、玉が脱出台の上に吊るされ、そして動物が台を見出すためにこの手掛かりを辿ることを学習する。）；b）空間作業の把握、遠方の視覚手掛かりの組み合わせに基づき水没した脱出台の位置を学習する動物の能力は海馬の機能に依存する（即ち、動物が、ペーパータオル引出容器をドアおよび天井ランプと視覚的に整列させることによって、タンク中での位置を三角測量することを学習する。）；c）皮質の機能に依存する、十分に獲得した空間作業の保持、（即ち、動物は数週にわたって台の空間位置を覚えていなければならない。）；d）動物が新しい台の位置を再把握しなければならない、海馬依存性逆転作業（即ち、台の位置が水泳試行の間に新しい位置へと移動され、そして動物が以前の捜査手法を放棄して新しいものを把握しなければならない。）。

これらの異なるモリスの水路の改良は、実験動物の同じ組に連続して適用されることができ、そしてそれらの空間記憶能力および通常の加齢によるその衰弱の完全な特徴付けを可能にする。その上、そのような一連の連続する記憶試験は、空間記憶の獲得および保持に影響する特定の脳系の機能完全性について幾らか明らかにする（例えば、海馬のコリン作用性病変を有するラットは、数週間前に獲得した台の位置を思い出し得るが、しかし、台が動かされた後も、古い台の位置に固執する。）。

【0146】

実施例15

老齢のげっ歯類における空間の学習および記憶についての慢性G P-1046投与の効果

本実施例は、老齢のげっ歯類における空間の学習および記憶についての、全身性で利用可能なFKBP-リガンド、GPI-1046での慢性治療の効果を表す。

手順は、4試行/日、3～4日の目視可能な台の訓練段階の間、良く知られかつ慣用のモリスの水迷路に習熟させた、3月齢（若齢）および18～19月齢（老齢）のオスのC57BL/6N-Niaマウスを使用することを伴った。引き続き、空間把握試験を以下のように行った：全てのマウスに、5日間、4試行/

日（ブロック）を行った。最大水泳時間は90秒とした。老齢のマウスは、把握段階のブロック4または5の間のそれらの能力が“若齢”マウスの平均より高い >1 S. D. である場合、“老齢障害を受けた”群に、またそれらの能力が“若齢”マウスの平均より高い <0.5 S. D. である場合、“老齢障害を受けない”群に取り除けた。老齢の群をその後、統計的に同様な“GPI-1046”および“賦形剤”の群に分けた。

10mg/kgのGPI-1046での毎日の治療を把握訓練の終了3日後に開始し、そして保持試験を通して継続した。保持試験は、投薬3週間後、把握段階と同じ方法を使用して始めた。水泳距離（cm）を、分析における要素としての群およびブロック（1～5）、反復手段としての治療ブロックを含めて、 7×5 ANOVAにおいて分析した。

結果は、それぞれ $F_{1,58} = 26.75$ 、 $P = 0.0001$ 、および $F_{1,58} = 17.70$ 、 $P = 0.0001$ であり、“若齢”と“老齢障害を受け—賦形剤およびGPI-1046”治療した群との間に有意な差異が存在するという計画した著しい相違が現われたことを表す。一方、 $F_{1,58} = 0.67$ 、 $P = 0.42$ であり、二つの“老齢障害を受けた”群の間に有意な差異は存在しなかった。しかしながら、保持試験の間、“老齢障害を受け—賦形剤”治療した動物は、それぞれ $F_{1,69} = 8.11$ 、 $P = 0.006$ 、および $F_{1,69} = 25.45$ 、 $P = 0.0001$ である、“老齢損傷を受け—GPI-1046”、および“若齢”の動物よりも有意に乏しく実行した。 $F_{1,69} = 3.09$ 、 $P = 0.08$ であり、“若齢”と“老齢で障害を受け—GPI-1046”治療した群との間に、もはや統計的に有意な差異は存在しなかった。まとめると、GPI-1046での全身性の治療は、年齢関連空間記憶障害を有するマウスの空間記憶能力を有意に増大した。

【0147】

このように本発明を記載したが、それが多くの方法で変形され得ることは明らかである。そのような変法は、本発明の思想および範囲を逸脱するものと見なされず、そして全てのそのような変法は、本特許請求の範囲内に含まれるとことを意図する。

【図面の簡単な説明】

【図1】 図1A、BおよびCは、GPI1046が網膜虚血後の変性に対する網膜ガングリオン細胞を保護することを図示する。

【図2】 図2は、GPI1046が網膜虚血後の視神経軸索およびミエリンの変性を予防することを図示する。

【図3】 図3は、GPI1046が、視神経離断後の網膜ガングリオン細胞死亡に対する中程度の保護を与えることを図示する。

【図4】 図4は、GPI1046治療期間が離断後の視神経軸索の変性の過程に有意に影響することを図示する。

【図5】 図5は、GPI1046治療がガングリオン細胞本体よりも視神経軸索についてより大きい影響を生じることを図示する。

【図6】 図6は、視神経離断後28日間のGPI1046治療が近位断端におけるミエリン変性を予防することを図示する。

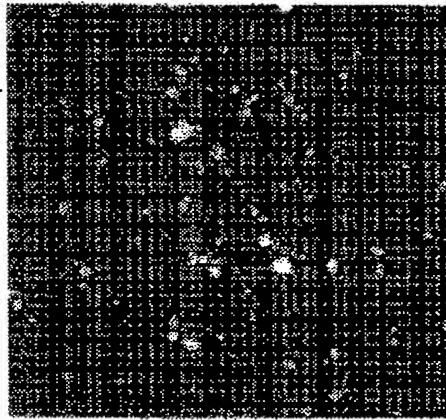
【図7】 図7は、FKBP-12免疫組織化学は、視神経繊維束の間に位置しミエリンを産生する寡突起膠細胞（繊維状突起を有する大きい暗い細胞）、およびまた幾つかの視神経軸索を標識する。

【図8】 図8は、視神経離断後28日間のGPI1046治療が遠位断端におけるミエリン変性を予防することを図示する。

【図9】 図9は、ストレプトゾトシン誘発糖尿病の発症8週間後に始めたGPI1046治療での28日間治療は、内側および外側の網膜における血管新生の程度を低下させ、そして内核層（INL）およびガングリオン細胞層（GCL）中のニューロンを変性から保護することを図示する。

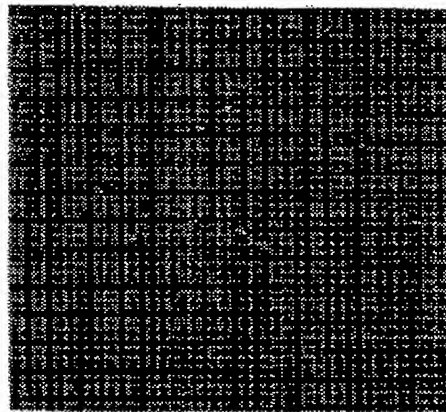
【図1A】

FIG. 1A



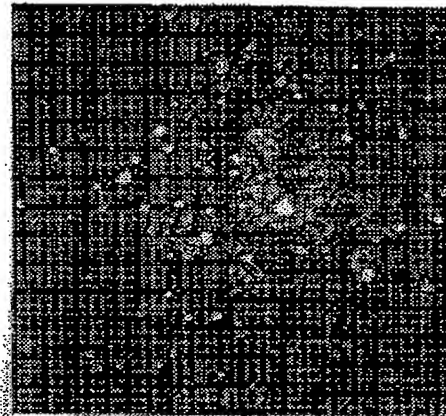
【図1B】

FIG. 1B



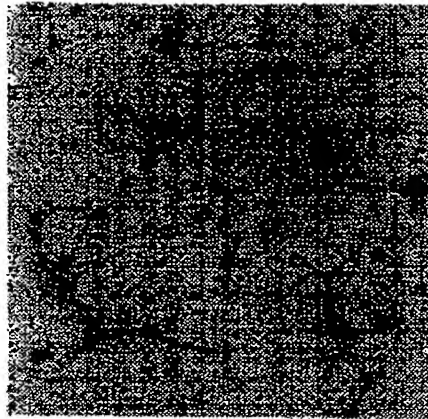
【図1C】

FIG. 1C



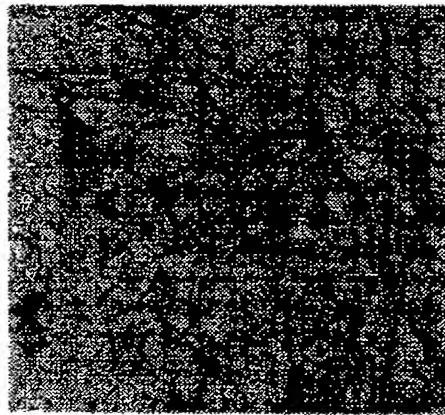
【図2A】

FIG. 2A



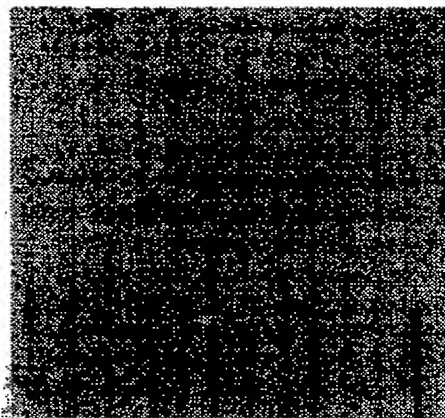
【図2B】

FIG. 2B



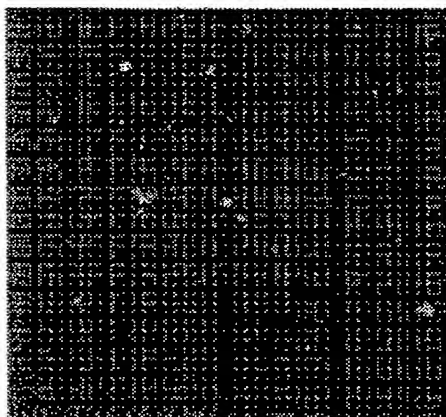
【図2C】

FIG. 2C



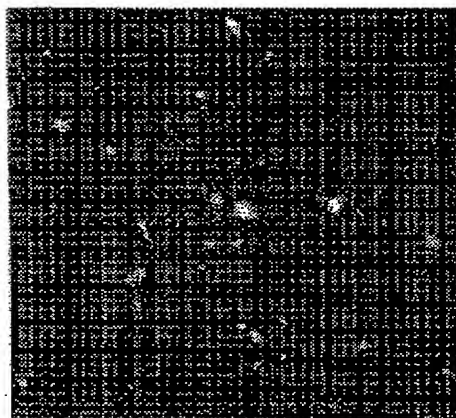
【図3A】

FIG. 3A



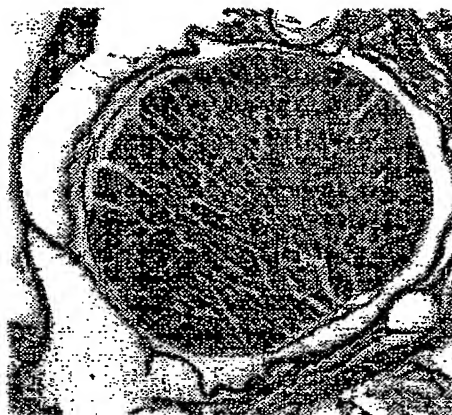
【図3B】

FIG. 3B



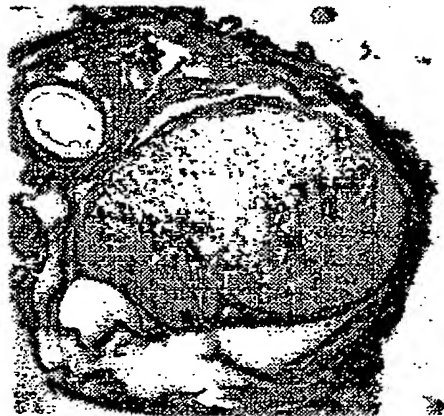
【図4A】

FIG. 4A



【図4B】

FIG. 4B



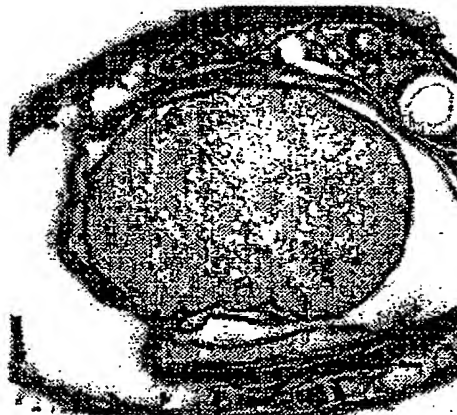
【図4C】

FIG. 4C



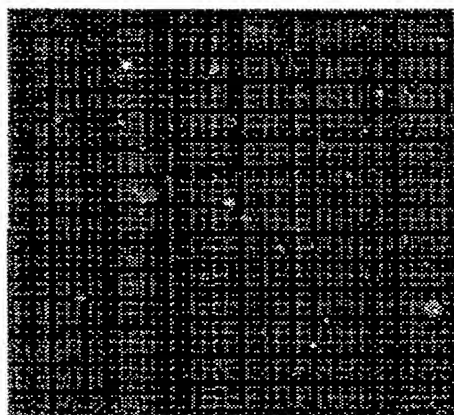
【図4D】

FIG. 4D



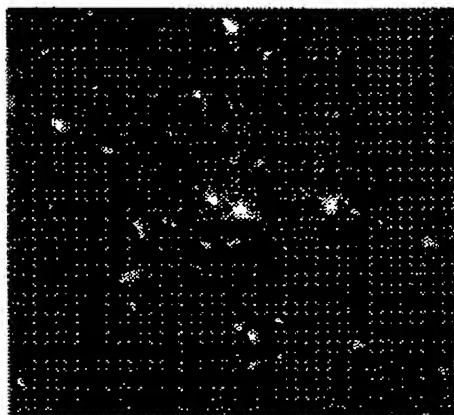
【図5A】

FIG. 5A



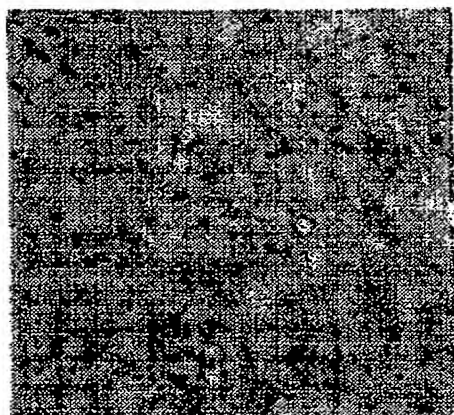
【図 5 B】

FIG. 5B



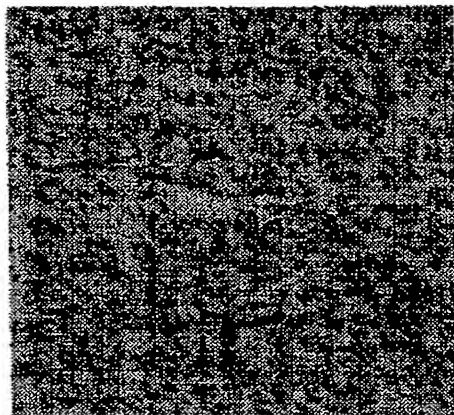
【図 5 C】

FIG. 5C



【図5D】

FIG. 5D



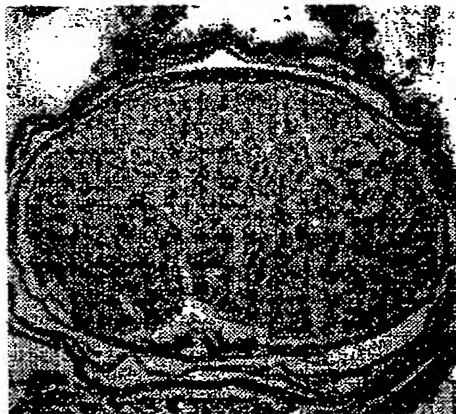
【図6A】

FIG. 6A



【図6B】

FIG. 6B



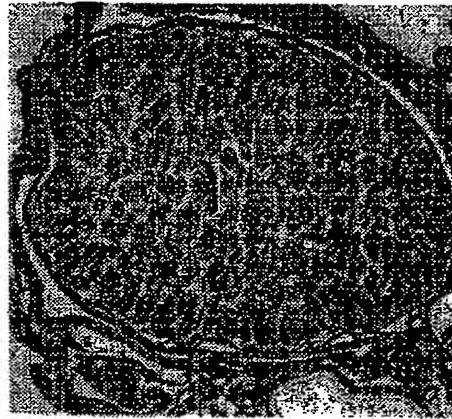
【図6C】

FIG. 6C



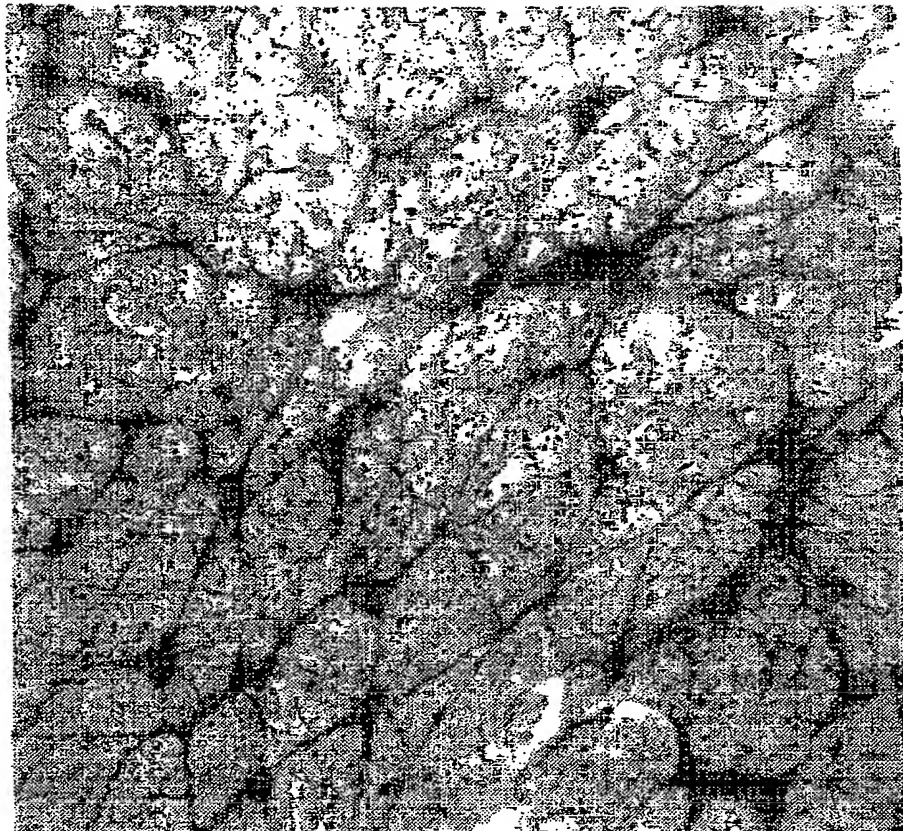
【図6D】

FIG. 6D



【図7】

FIG. 7



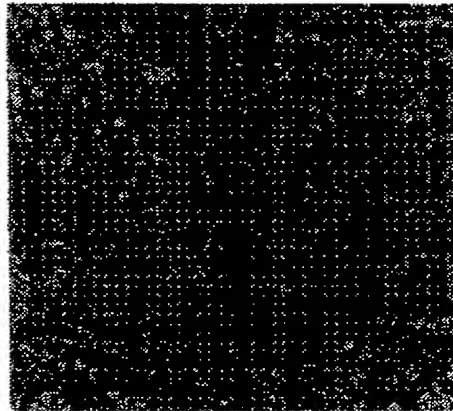
【図8A】

FIG. 8A



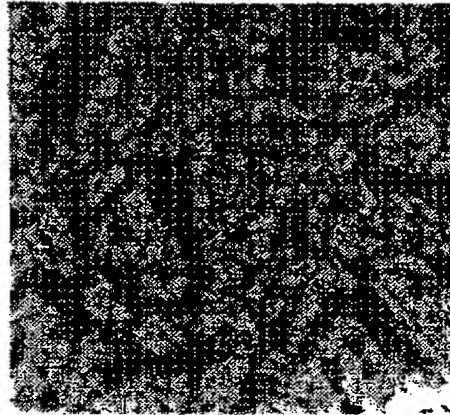
【図8B】

FIG. 8B



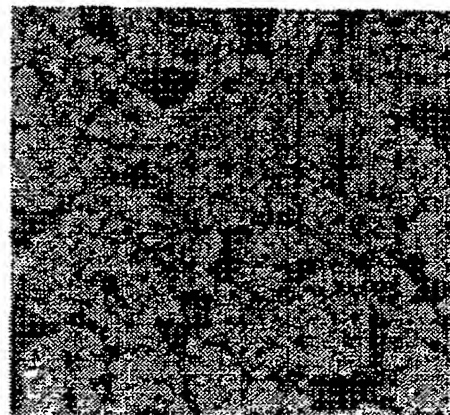
【図8C】

FIG. 8C



【図8D】

FIG. 8D



【図9】

図9A

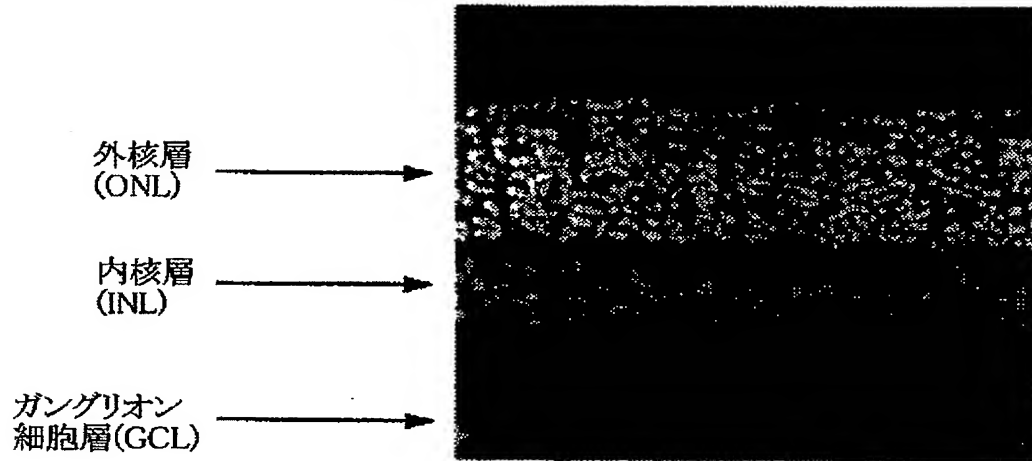


図9B

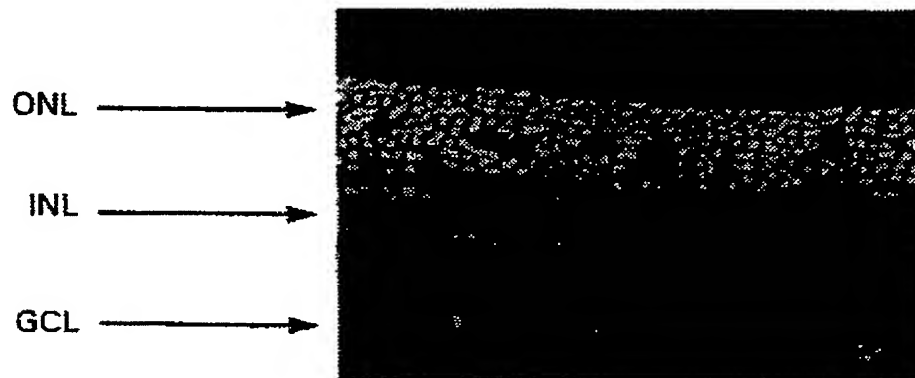


図9C



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/435 A61K31/44 A61K31/445 A61K31/58 A61K45/06 A61K31/00 //(A61K31/00,38:18); (A61K31/00, C07K14:48) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		International Application No. PCT/US 99/18242
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 40140 A (GUILFORD PHARMACEUTICALS INC.) 19 December 1996 (1996-12-19) see the whole document, especially pages 6-8, page 16 line 6, page 17 lines 33-38, page 18 lines 1-11, page 19 lines 9-16, pages 29-32, 37-440, 43-66 and claims --- WO 98 13355 A (GUILFORD PHARMACEUTICALS INC.) 2 April 1998 (1998-04-02) see the whole document, especially page 14 lines 9-19; page 26 lines 1-11; page 27 lines 17-23 --- -/-	1-26 1-6, 11-16, 21-26
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "G" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in accord with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the second completion of the international search 23 December 1999		Date of making of the international search report 16.05.00
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 1, 8001 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340 2040, Telex 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340 3016		Authorized officer EAC, G

Form PCT/ISA/210 (second sheet) July 1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. Application No.
PCT/US 99/18242

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No.
X	WO 97 16198 A (GUILFORD PHARMACEUTICALS INC.) 9 May 1997 (1997-05-09) see the whole document, especially pages 4-6, page 9 line 8, page 13 line 28, page 14 lines 1-6, page 15 lines 21-28, pages 16-17, 19-21, 26 and 27 ---	1-5, 10-15, 20, 22-26
X	WO 97 25977 A (NOVARTIS AG) 24 July 1997 (1997-07-24) page 14, paragraph 1 page 3, paragraph 4 page 2, paragraph 2 ---	1-5, 7, 11-15, 17
X	WO 92 19278 A (KURUME UNIVERSITY) 12 November 1992 (1992-11-12) the whole document ---	1-5, 11-15
X	EP 0 532 862 A (UNIVERSITY OF LOUISVILLE RES. FOUND.) 24 March 1993 (1993-03-24) the whole document ---	1-5, 7, 11-15, 17
X	EP 0 484 936 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.) 13 May 1992 (1992-05-13) see the whole document, especially page 11 lines 33-36, page 12 lines 14-15 ---	1-5, 11-15
X	US 5 721 256 A (HAMILTON G. ET AL.) 24 February 1998 (1998-02-24) see the whole document, especially column 6 lines 51-62, column 11 lines 26-38 ---	1-5, 11-15
X	WO 92 00278 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INC.) 9 January 1992 (1992-01-09) see the whole document, especially page 30 line 14 ---	1, 2, 4, 5, 10, 12, 14, 15, 20-22
X	WO 98 13343 A (GUILFORD PHARMACEUTICALS INC.) 2 April 1998 (1998-04-02) page 31, line 3 - line 10 page 32, line 24 - line 26 page 33, line 1 - line 4 claims 39-60 page 29, line 3 page 27 - page 28 page 12 - page 22 ---	11-15, 20
X	WO 92 21313 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INC.) 10 December 1992 (1992-12-10) see the whole document, especially page 16 second paragraph ---	1, 2, 4, 5, 11, 12, 14, 15
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
 PCT/US 99/18242

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 541 193 A (KAWAI M. ET AL.) 30 July 1996 (1996-07-30) see the whole document, especially column 11 lines 16-22, column 12 lines 7-9, 61-68 and column 15 lines 48-61 ---	1,4,5, 11,14,15
X	WO 95 14023 A (ABBOT LABORATORIES) 26 May 1995 (1995-05-26) page 53, line 9 - line 14 page 137, line 3 - line 8 page 138, line 16 - line 18 page 139, line 25 - line 29 page 144, line 3 - line 13 ---	1,4,5, 11,14, 15,22-26
X	EP 0 509 753 A (MERCK & CO. INC.) 21 October 1992 (1992-10-21) see the whole document, especially page 3 line 12, page 4 line 32 and page 19 line 15 ---	1,4,5, 11,14,15
X	US 5 252 579 A (SKOTNICKI ET AL.) 12 October 1993 (1993-10-12) see the whole document, especially column 8 lines 53-68 ---	1,4,5, 10,11, 14,15, 20,22,23
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 0, no. 0 & JP 08 092129 A (KANAGAWA KAGAKU KENKYUSHO), 9 April 1996 (1996-04-09) abstract ---	1,4,5,7, 11,14, 15,17
X	EP 0 356 399 A (SANDOZ) 28 February 1990 (1990-02-28) abstract page 4, line 45 ---	1,4,5, 11,14,15
X	EP 0 402 931 A (SANDOZ-ERFINDUNGEN) 19 December 1990 (1990-12-19) abstract page 33, line 33 ---	1,4,5, 11,14,15
X	DE 40 39 587 A (SANDOZ-PATENT) 17 June 1992 (1992-06-17) abstract page 4, line 44 ---	1,4,5, 11,14,15
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
 PCT/US 99/18242

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 41609 A (VERTEX PHARMACEUTICALS) 27 December 1996 (1996-12-27) page 4 -page 6 page 14 -page 16 page 18, line 4 - line 16 page 20, line 28 - line 35 ---	1-5, 11-15, 22-26
X	WO 94 21642 A (ABBOTT LABORATORIES) 29 September 1994 (1994-09-29) abstract page 47, last paragraph page 48, paragraphs 1,3 ---	1-5,7, 22-26
X	WO 98 29116 A (GUILFORD PHARMACEUTICALS) 9 July 1998 (1998-07-09) the whole document ---	11,12, 14,15
X	WO 98 20893 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INC.) 22 May 1998 (1998-05-22) abstract page 5 -page 8 page 12, line 21 - line 33 page 13, line 1 - line 9 page 15, line 17 - line 23 ---	1,2,4,5, 11,12, 14,15, 22-26
Y	---	3,8-10, 13,18,21
P,X	WO 98 37882 A (GUILFORD PHARMACEUTICALS INC.) 3 September 1998 (1998-09-03) see the whole document, especially page 12 lines 9-25, page 19 lines 13-19, page 22 lines 20-26, pages 33-36 ---	1,2,4,5, 11,12, 14,15, 22-26
Y	---	3,13,21
X	RAD ET AL.: "Treatment of uveitis with immunosuppressive agents" INDIAN J. OPHTHALMOLOGY, vol. 41, no. 3, 1993, pages 107-113, XP002125241 see pages 107-108 left column; page 109 Table 3 last compound ---	1-5
X	KAWASHIMA ET AL.: "Effects of a new immunosuppressive agent, FK506, on experimental autoimmune uveoretinitis in rats" INVEST. OPHTHALMOL. VIS. SCI., vol. 29, 1988, pages 1265-1271, XP000856700 the whole document ---	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. Appl. No.
PCT/US 99/18242

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FURBER: "FKBP12-ligand-calcineurin interactions: analogs of SBL506" J. AM. CHEM. SOC., vol. 117, no. 27, 1995, pages 7267-7268, XP002125242 the whole document	11-15, 17,19,20
Y	---	9,10
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 128, no. 4, 26 January 1998 (1998-01-26) Columbus, Ohio, US; abstract no. 938302. GOLD B G ET AL: "A nonimmunosuppressant FKBP-12 ligand increases nerve regeneration" XP002125246 abstract R EXP. NEUROL. (EXNEAC,00144886);1997; VOL.147 (2); PP.269-278, Oregon Health Sciences University;Center for Research on Occupational and Environmental Toxicology; Portland; 97201-3098; OR; USA (US) see the whole document, especially page 270 Figure 1 and page 271 right column second paragraph	11-15, 22-26
X	HAMILTON ET AL.: "Neuroimmunophilin ligands as novel therapeutics for the treatment of degenerative disorders of the nervous system" CURR. PHARM. DESIGN, vol. 3, no. 4, 1997, pages 405-428, XP002125243 see the whole document, especially page 407 right column, pages 408-409, pages 416-426	11-17,20
X	STEINER ET AL.: "Neurotrophic actions of non-immunosuppressive analogs of immunosuppressive drugs FK506, rapamycin and cyclosporin A" NAT. MED., vol. 3, no. 4, 1997, pages 421-428, XP002125244 the whole document	11-17, 22-26
Y	CHAKRABORTY ET AL.: "Synthesis of Rapamycin-peptide hybrid molecule (RAP-P): high affinity FKBP12 ligand" TETRAHEDRON, vol. 52, no. 11, 1996, pages 4853-4864, XP002125245 page 4854 compounds 5.6	8,18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 99/18242

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	ROSS ET AL.: "The FKBP neuroimmunophilin ligand GPI-1046 enhances retinal ganglion cell survival and arrests axonal dying back following optic nerve transection" SOC. NEUROSCI. ABSTR., vol. 24, no. 1-2, 7 - 12 November 1998, page 814 XP000856019 see abstract 324.6	1-5, 18-14,28
E	--- WO 99 42104 A (FIJISAWA PHARMACEUTICAL CO. LTD) 26 August 1999 (1999-08-26) the whole document -----	1-5, 11-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 99/18242

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
See FURTHER INFORMATION SHEET PCT/ISA/210
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
See FURTHER INFORMATION SHEET PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-26 (all part.)
 2. Claims: 23-26 (all part.)
 3. Claims: 23-26 (all part.)
 4. Claims: 23-26 (all part.)
 5. Claims: 23-26 (all part.)
 6. Claims: 23-26 (all part.)
 7. Claims: 1-26 (all part.)
1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
 4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-26 (all part.) See Form PCT/ISA/224

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCTISA 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-26 (all partially)

A method of treating a vision disorder or improving vision in an animal by using a pipecolic acid derivative as mentioned in claims 6-9 and pharmaceutical compositions containing said compounds, possibly in combination with neurotrophic or growth factors for treating neurodegenerative disorders or stimulating neurite outgrowth, as far as these factors are used to treat vision disorders or to improve vision.

2. Claims: 23-26 (all partially)

Pharmaceutical compositions containing a pipecolic acid derivative as mentioned in claims 6-9 in combination with immunosuppressants and their use for treating vision or ocular autoimmune, inflammatory and immunologically-mediated disorders.

3. Claims: 23-26 (all partially)

Pharmaceutical compositions containing a pipecolic acid derivative as mentioned in claims 6-9 in combination with wound healing agents and their use for treating ocular wounds resulting from injury or surgery.

4. Claims: 23-26 (all partially)

Pharmaceutical compositions containing a pipecolic acid derivative as mentioned in claims 6-9 in combination with antiglaucomatous medications and their use for treating abnormally elevated intraocular pressure.

5. Claims: 23-26 (all partially)

Pharmaceutical compositions containing a pipecolic acid derivative as mentioned in claims 6-9 in combination with compounds effective in limiting or preventing hemorrhage or neovascularization and their use for treating macular degeneration.

6. Claims: 23-26 (all partially)

Pharmaceutical compositions containing a pipecolic acid derivative as mentioned in claims 6-9 in combination with antioxidants and their use for treating oxidative damage to the eye tissues.

International Application No. PCT/US 99/18242

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

7. Claims: 1-26 (all partially)

A method of treating memory impairment or enhancing memory performance in an animal by using a pipecolic acid derivative as mentioned in claims 6-9 and pharmaceutical compositions containing said compounds in combination with an effective amount of one or more factor(s) useful in treating memory impairment or enhancing memory performance.

International Application No. PCT/US 99 18242

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA 210

Continuation of Box 3.

Although claims 1-10, 21, 23, 24 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Further defect(s) under Article 17(2)(a):

Continuation of Box 3.

Present claims 1-5, 10-15, 20-26 relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search for the first invention has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds mentioned in claims 6-9 and on the general idea underlying the application.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members			International Application No. PCT/US 99/18242	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 9640140 A	19-12-1996	US 5798355 A	25-08-1998	
		US 5696135 A	09-12-1997	
		AU 4879399 A	25-11-1999	
		AU 710423 B	23-09-1999	
		AU 6162296 A	30-12-1996	
		BG 102072 A	31-08-1998	
		BR 9608485 A	06-07-1999	
		CA 2206824 A	19-12-1996	
		CH 689541 A	15-06-1999	
		CZ 9702329 A	15-07-1998	
		DE 19680255 T	05-06-1997	
		DK 125696 A	20-12-1996	
		EP 0777478 A	11-06-1997	
		FI 964137 A	15-01-1997	
		GB 2305605 A,B	16-04-1997	
		HU 9800816 A	28-07-1999	
		JP 0333256 A	17-12-1996	
		LT 98002 A,B	25-02-1999	
		LU 88834 A	15-01-1997	
		LV 11986 A	20-03-1998	
		LV 11986 B	20-09-1998	
		MO 974290 A	04-12-1997	
		PL 323381 A	30-03-1998	
		SE 9604097 A	08-12-1996	
		SI 9620089 A	30-04-1999	
		SK 161097 A	04-11-1998	
		US 6022878 A	08-02-2000	
		US 5843960 A	01-12-1998	
		US 5846981 A	08-12-1998	
WO 9813355 A	02-04-1998	US 5801107 A	01-09-1998	
		AU 4076997 A	17-04-1998	
		BR 9712834 A	16-11-1999	
		CN 1234795 A	10-11-1999	
		CZ 9900650 A	16-06-1999	
		EP 0934287 A	11-08-1999	
		NO 991433 A	25-05-1999	
		PL 332183 A	30-08-1999	
WO 9716190 A	09-05-1997	US 5801197 A	01-09-1998	
		AU 713302 B	25-11-1999	
		AU 6857396 A	22-05-1997	
		BG 102410 A	30-12-1998	
		CA 2236328 A	09-05-1997	
		CZ 9801251 A	16-12-1998	
		EP 0859614 A	26-08-1998	
		HU 9901752 A	28-10-1999	
		JP 11514643 T	14-12-1999	
		LV 12102 A	20-08-1998	
		LV 12102 B	20-10-1998	
		NO 981903 A	30-06-1998	
		NZ 316361 A	30-08-1999	
		PL 326420 A	14-09-1998	
		SK 55998 A	11-02-1999	
WO 9725977 A	24-07-1997	AU 1543497 A	11-08-1997	
		CA 2240339 A	24-07-1997	
		EP 0874621 A	04-11-1998	

Form PCT/ISA/210 (Patent family search) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members				International Application No	
				PCT/US 99/18242	
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 9219278	A	12-11-1992	CA 2102241	A	27-10-1992
			EP 0581959	A	09-02-1994
			JP 7508570	T	19-01-1995
			US 5514685	A	07-05-1996
EP 532862	A	24-03-1993	AT 133336	F	15-02-1996
			AU 653415	B	29-09-1994
			AU 2035092	A	28-01-1993
			CA 2074641	A	26-01-1993
			CZ 285668	B	13-10-1999
			DE 69207847	D	07-03-1996
			DE 69207847	T	30-05-1996
			DK 532862	T	19-02-1996
			ES 2083030	T	01-04-1996
			HK 1005705	A	22-01-1999
			HU 211210	S	28-11-1995
			IL 102414	A	04-08-1996
			JP 2568962	B	08-01-1997
			JP 5194212	A	03-08-1993
			MX 9204381	A	01-02-1993
			NZ 243679	A	24-06-1997
			SK 230792	A	08-05-1996
			RU 2048812	C	27-11-1995
			US 5387589	A	07-02-1995
			ZA 9204953	A	28-04-1993
EP 484936	A	13-05-1992	AT 112486	T	15-10-1994
			AU 653556	B	06-10-1994
			AU 8789991	A	14-05-1992
			CA 2054983	A	09-05-1992
			CN 1061907	A	17-06-1992
			DE 69104460	D	10-11-1994
			DE 69104460	T	09-02-1995
			DK 484936	T	27-03-1995
			ES 2061149	T	01-12-1994
			IE 65341	B	18-10-1995
			IL 100011	A	08-12-1995
			JP 2581359	B	12-02-1997
			JP 5155770	A	22-06-1993
			PT 99461	A,B	30-10-1992
			US 5360865	A	29-11-1994
			US 5496564	A	05-03-1996
			HU 210760	B	28-07-1995
			RU 2079304	C	20-05-1997
			ZA 9108846	A	26-08-1992
US 5721256	A	24-02-1998	AU 6268898	A	08-09-1998
			US 5968957	A	19-10-1999
			WO 9835675	A	20-08-1998
			ZA 9800824	A	30-10-1998
WO 9200278	A	09-01-1992	US 5192773	A	09-03-1993
			AT 159247	T	15-11-1997
			AU 692915	B	18-06-1998
			AU 3309395	A	11-01-1996
			AU 660623	B	06-07-1995
			AU 8285591	A	23-01-1992
			CA 2086428	A	03-01-1992

Form PCT/ISA/210 (patent family sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members			International Application No. PCT/US 99/18242	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 9208278 A		DE 69127970 D	20-11-1997	
		DE 69127970 T	05-03-1998	
		DK 537269 T	02-06-1998	
		EP 0537269 A	21-04-1993	
		ES 2189269 T	16-01-1998	
		GR 3025918 T	30-04-1998	
		HK 1004066 A	13-11-1998	
		JP 6501457 T	17-02-1994	
		SG 49663 A	15-06-1998	
		US 5665774 A	09-09-1997	
		US 5516797 A	14-05-1996	
		US 5622978 A	22-04-1997	
		US 5330993 A	19-07-1994	
WO 9813343 A	02-04-1998	US 5786378 A	28-07-1998	
		US 5998131 A	23-11-1999	
		AU 4259097 A	17-04-1998	
		BG 103233 A	30-11-1999	
		CZ 9980556 A	16-06-1999	
		EP 0934263 A	11-08-1999	
		NO 991432 A	25-05-1999	
		PL 332205 A	30-08-1999	
WO 9221313 A	10-12-1992	AU 2185092 A	08-01-1993	
		CA 2102178 A	25-11-1992	
		EP 0587756 A	23-03-1994	
		JP 6508141 T	14-09-1994	
		MX 9202466 A	30-06-1994	
US 5541193 A	30-07-1996	CA 2156064 A	29-09-1994	
		CA 2156065 A	29-09-1994	
		CA 2156067 A	29-09-1994	
		CA 2156068 A	29-09-1994	
		EP 0690713 A	10-01-1996	
		EP 0689545 A	03-01-1996	
		EP 0689546 A	03-01-1996	
		EP 0688217 A	27-12-1995	
		JP 8507788 T	20-08-1996	
		JP 8507789 T	20-08-1996	
		JP 8507790 T	20-08-1996	
		JP 8507791 T	20-08-1996	
		WO 9421253 A	29-09-1994	
		WO 9421634 A	29-09-1994	
		WO 9421254 A	29-09-1994	
		WO 9421642 A	29-09-1994	
		WO 9421635 A	29-09-1994	
		WO 9421643 A	29-09-1994	
		WO 9421644 A	29-09-1994	
		WO 9421258 A	29-09-1994	
		US 5457194 A	10-10-1995	
		US 5457111 A	10-10-1995	
		US 5534632 A	09-07-1996	
		US 5561137 A	01-10-1996	
		US 5604294 A	10-02-1997	
		US 5563172 A	08-10-1996	
		US 5530119 A	25-06-1996	
		US 5530120 A	25-06-1996	
		US 5561139 A	01-10-1996	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter. Appl. No.
PCT/US 99/18242

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9828893 A		PL 333286 A	22-11-1999
WO 9837882 A	03-09-1998	AU 6181698 A	18-09-1998
		ZA 980825 A	19-10-1998
WO 9942104 A	26-08-1999	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family sheet) (July 1992)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K	31/445	A 6 1 K	31/445
	31/453		31/453
	31/4535		31/4535
	31/4545		31/4545
	38/00		
A 6 1 P	5/00	A 6 1 P	5/00
	7/04		7/04
	9/00		9/00
	17/02		17/02
	25/00		25/00
	25/28		25/28
	27/02		27/02
	29/00		29/00
	37/06		37/06
// C 0 7 D	207/08	C 0 7 D	207/08
	211/30		211/30
	405/06		405/06
	405/12		405/12
	409/06		409/06
	498/04		498/04
	1 1 6		1 1 6
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW		
(72)発明者	サオアー ハンスジョルク アメリカ合衆国 メリーランド 20901 シルバー スプリング ロレイン アベニ ュー 10617		
(72)発明者	ハミルトン グレゴリー エス. アメリカ合衆国 メリーランド 21228 カトンスビル フレデリック ロード 6501		

(72)発明者 スタイナー ジョセフ ピー.
アメリカ合衆国 メリーランド 21048
フィンクスバーグ ルイスビル ロード
4150

F ターム(参考) 4C054 AA02 BB01 CC07 DD13 EE01
FF01
4C063 BB04 BB08 CC78 CC94 DD03
DD10 DD12 EE01
4C069 AA05
4C072 AA01 BB02 BB03 CC01 CC13
EE09 FF07 GG07 HH02 HH07
UU01
4C084 AA02 BA08 BA14 BA32 MA58
MA70 NA13 ZA33 ZA89 ZB01
ZB11
4C086 AA01 AA02 BA07 BB02 BC07
BC17 BC21 CB14 CB22 MA01
MA04 MA09 MA10 NA14 ZA02
ZA33 ZA36 ZA54 ZA89 ZB01
ZB08 ZB11 ZC02
4C206 AA01 AA02 DB15 NA14 ZA02
ZA33 ZA36 ZA54 ZA89 ZB01
ZB08 ZB11 ZC02